## (9) 日本国特許庁 (JP)

## ① 特許出願公開

## ⑫公開特許公報 (A)

昭59—172486

60Int. Cl.3 C 07 D 405/14 識別記号

庁内整理番号 7431-4C 砂公開 昭和59年(1984)9月29日

A 61 K 31/41 31/415

ADZ

発明の数 審査請求 未請求

31/42 31/425

31/495 31/505

×

(全 77 頁)

**5**0 [[4 - [4 - (4 - フエニル - 1 - ピペラ ジニル) フエノキシメチル] - 1, 3 - ジオ キソラン-2-イル]-メチル]-1H-イ ミダソール及び1H-1、2、4-トリアゾ ール

@特

昭59-32768

22出

昭59(1984)2月24日

@1983年2月28日@米国(US)

**10470405** 

⑫発 明者 ジヤン・ヘーレス

> ベルギー国ビー - 2350 - フオセ ラール・レームスクイレン18

ジヤンセン・フアーマシユーチ 砂出 カ・ナームローゼ・フエンノー

トシヤツプ

ベルギー国ビー - 2340 - ビール セ・トウルンホウトセパーン30

分付 理 人 弁理士 小田島平吉

最終頁に続く

1 発明の名称

[[4-[4-(4-フエニル・1-ピペラジ ニル)フエノキシメチル 3・1 ,3 - ジオキソ ラン・2・イルトーメチルト・1月・イミダブ ール及び18-1,2,4-トリアゾール

2 特許請求の頓囲

式中、Qは一N=または一CH=であり; Ar はフエニルまたは健康されたフエニル てあり、敵虐換されたフエニルはハロ、低 数アルキル、低級アルキルオキシ、ニトロ、 アミノ及びトリマルオロメチルから左る群 より各々独立に遇んだ1~3個の健快器を

有し;

Rは水素または低級アルキルでありょ

Y 吐式

$$-N = Z \qquad (a)$$

を有する蕎または女

$$-N = \langle ... \rangle$$

$$Z - A \qquad (b)$$

を有する基であり:ここに

ZはOまたはNR1 であり; 彼R! は水果;鉱級アルケニル;低級ア Ar 、低級アルキルオキシ及びシクロア ルキルからなる群より選んだ一貫で破換

特開昭59-172486(2)

されていてもよい低級アルキル:随時低級アルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、ハロ、フエニル、カルギキシル及び低級アルキルカルボニルからなる群より進んだ2個までの置換蓋で置換されていてもよいピリミジンであり;

XIIO、SitinR Table

被 K<sup>2</sup> は水素または低級アルキルであり: Aは随時低級アルキル及び Ar からなる群 より通んだ 2 個までの場で懺換されていて もよいこ C = O、 N R<sup>2</sup> またはメチレンで あり:

酸 R\* は水本もしくは低級アルギルであるか、または R\* 及び R\* は一緒になつて低級アルカンジイル基を形成し:

条件として、 AがNR である場合、 Zは

歯無以外のものであるものとする:そして
B は随時低級アルキル及び低級アルキルオ
キシからなる群より選んだ 2 個までの著で
被換されていてもよい > C = Oまたはメチ
レンであるか:成いは
A及びBは一緒になつて式
ー C H₂ − C H₂ − C H₂ − (c)、

の 8 値の癌を形成し; ととに R\* は水栄または低級アルキルであり; 或 いは

アが式(b)の落である場合、Α放びΒは、一 緒になづた瞭、また式

$$-CH=CH-$$
 (f) もしくは  $-N=CH-$  (g)

の 2 価の基を形成することができ;ことに 破薬切にかける 1 価の水素及び放春(の)、(内 または切にかける 2 値までの水素は低級ア ルキル基で置換されていてもよい;

条件として、一A-B-が式(g)の務である 場合、接番はその登集原子によつて連結され、そして2は0以外のものであるものと する、

を有する化合物、その製剤上許容し得る酸付加塩。 またはその立体化学的異性体型。

2 Yが式(a)または(b)の基であり、ここにX、
2、 A及び B は特許請求の範囲係 1 項記載の通り
である、条件として、 Y が式(b) の基を扱わす場合、
A及び B は一緒になつて式(f) または(g) の基を形成
せぬものとする、特許請求の範囲第 1 項記載の化
合物。

8. 鮫化合物をシス・1・プチル・8・〔4・

【4-【4-【【8-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1B-1,2,4-トリアゾル-1-イルメテル)-1,3-ジオギンラン-4-イル】メトキシ】フエニル】-1-ピペラジニル】フエニル】-2,4-イミメゾリジンジオンからなる群より選ぶ特許請求の範囲第1項配載の化合物。

4. 敏化合物をシス・〔4・〔4・〔4・〔〔 2 - 〔2 , 4 - ジクロロフエニル〕 - 2 - 〔1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 1 - イルメテル〕 -1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル〕メトキシ〕フ エニル〕 - 1 - ピペラジニル〕フエニル〕 - 3 -プロビル - 2 - イミダゾリジノンからなる群より 通ぶ特許構取の範囲節1項記載の化合物。

5. 不活性退体物質及び活性成分として式

特問昭59-172486(3)

$$\begin{array}{c}
C B_1 - C - A r \\
C B_2 - C - A r
\end{array}$$

式中、 QはーN =またはーC H = であり;
Ar はフエニルまたは成換されたフエニル
であり、 破離換されたフエニルはハロ、 低
級アルキル、 低級アルキルオキン、 ニトロ、
アミノ及びトリフルオロメテルからなる群
より各々独立に選んだ1~8 個の解換当を
有し:

Rは水素または低級アルキルであり; Yは式

$$\begin{array}{c}
X \\
-N \\
B-A
\end{array}$$
(a)

XIII. SthuNR Tabl:

該 R<sup>®</sup> は水素または低級アルキルであり: Aは随時低級アルキル及び Ar からなる群 より選んだ 2 個までの基で関換されていて もよい >C=U、N R<sup>®</sup> またはメチレンで あり:

ig R。 は水梁もしくは低級アルキルであるか、またはRi 及びR。は一緒になつて低級アルカンジイル基を形成し、条件として、 AがN R。 である場合、2は破器以外のものであるものとする:そして

Bは随時低級アルキル及び低級アルキルオキンからなる群より選んだを個までの基で 破換されていてもよい >C=Oまたはメテレンであるか:成いは

A 及び B は一緒になつて式

を有するぬまたは式

$$-N = \begin{pmatrix} X - B \\ Z - A \end{pmatrix}$$
 (b)

を有する基であり; とこに ZはOまたはNR<sup>1</sup> であり; <del>ZはOまたはNR<sup>1</sup> であり;</del>

放えりは水楽:低級アルケニル:低級アル キニル:Ar :シクロアルギル:随時 Ar、 低級アルギルオギシ及びシクロアルギルか らなる群より名んだ一員で厳換されていて もよい低級アルギル・随時低級アルギル、 アミノ、ニトロ、ヒドロギシ、低級アルギ ルオギン、低級アルギルナオ、ハロ、フエ エル、カルポギシル及び低級アルギルカル ポニルからなる群より選んだを個までの重 換着で虚換されていてもよいどりミジンで あり:

$$-CH_{2}-CH_{2}-CH_{2}- (c),$$

$$-C(O)-CH_{2}-C(O)- (d) \pm \pi i d$$

$$-C(O)-N-C(O)-$$

$$(e)$$

の2価の基を形成し; ことに

R<sup>4</sup> は水楽または低級アルキルであり;成 いは

Yが式(b)の基である場合、A及びBは、一 緒になつた酸、また式

$$-CH=CH$$

いもしくは

$$-N=CH-$$

(g)

の 2 価の基を形成することができ:ことに 酸基(g) にかける 1 値の水果及び 液基(c)、(d) または(f) にかける 2 値までの水果は 仏殿 ア ルキル基で関換されていてもよい:

条件として、一 A - B - が式(g)の基である 場合、飯盛はその領業原子によつて連結さ

特開昭59-172486(4)

れ、そして Zは O 以外のものであるものと する、

を有する化合物、その製剤上許容し得る酸付加塩 またはその文体化学的異性体型の抗菌的に有効量 を含んでなる像生物を防除するための組成物。

6. Yが式(a)または(b)の基であり、ことにX、 2、A及びBは特許請求の類題第1項記載の通り である、条件として、Yが式(b)の基を契わす場合、 A及びBは一緒になつて式(f)または(g)の基を形成 せぬものとする、特許請求の頓出第5項記載の組 成物。

7. 核化合物をシス・1・プチル・3・(4・ (4・(4・(18・(2,4・ジクロロフエニル)・2・(1H・1,8,4・トリアンル・1 - イルメチル)・1,3・ジオキソラン・4・イ ル)メトキシ]フエニル]・1・ピペラジニル] フエニル]・2、4・イミダブリジンジオンから なる群より過ぶ特許請求の範囲第 5 項記載の組成 物

& 該化合物をシス-〔4-〔4-〔4-〔〔
2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1月-1,2,4-トリアゾル-1-イルメテル)1,3-ジオキソラン-4-イル〕メトキシ〕フエニル〕-1-ピペラジニル〕フエニル³-3-アロピル-2-イミダゾリジノンからなる群より選ぶ特許的求の範囲棋5項記載の組成物。

9. 式

式中、Qは一N=または一CH=であり; Ar はフエエルまたは催換されたフエニル

であり、蚊遣換されたフェニルはハロ、低 級アルキル、低級アルキルオキシ、ニトロ、 アミノ及びトリフルオロメチルからなる群 より各々独立に進んだ1~3個の重換器を 有し:

Rは水米または低級ブルキルであり; アは式

$$-N = Z \qquad (a)$$

を有する磁または式

$$-N = \begin{pmatrix} X - B \\ Z - A \end{pmatrix} \tag{b}$$

を有する板であり; とこに ZはOまたはNR<sup>1</sup> であり;

ik R 1 は水素:低級アルケニル:低級アル キニル: Ar :シクロアルキル:随時 Ar 、 低級アルキルオキン及びシクロアルキルからなる群より選んだ一銭で関換されていてもよい低級アルキル: 陸埒仏級アルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキン、仏級アルキルオキシ、仏級アルキルチオ、ハロ、フエニル、カルポキシル及び仏級アルキルカルポニルからなる伴より選んだ 2 個までの健奏薬で置換されていてもよいピリミジンであり、

政R。は水果もしくは低級アルキルである か、またはR。及びR。は一緒になつて低

特爾昭59-172486(6)

-CH=CH-

のもしくは

- N = C H -

級アルカンジイル基を形成し、条件として、 AがNR\* てある場合、Zは酸素以外のも・ のてあるものとする;そして Bは随時低級アルキル及び低級アルキルオ キシからなる群より選んだ2個までの基で **砒換されていてもよい >C=0またはメチ** レンであるか:或いは A及びBは一緒になつて式 - C H 2- C H 2- C H 1-(c) .

 $-C(0)-CH_1-C(0)-$ 

(のまたは

-C (0)-N-C (0)-(a) R4

の2値の碁を形成し:ととに R は水素をたは低松アルキルであり: 哎

Yが式(b)の基である場合、A及びBは、一 緒になつた際、また式

である、条件として、アが式(6)の基を表わす場合、 A及びBは一緒になつて式(f)または(g)の基を形成 せぬものとする、特許請求の範囲第9項記載の方 选。

11 賅化合物をシス・1-プチル・3-[4 - [ 4 - [ 4 - [ ( 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフエ 1 - イルメチル) - 1 , 8 - ジオキソラン - 4 -イル〕メトキシ〕フエニル〕 - 1 - ピペラジニル〕 フエニル 3 - 2 , 4 - イミダゾリジンジオンから なる群より過ぶ特許請求の範囲第9項記載の方法。

12 核化台物をシス-[4-[4-((2-(2,4-シクロロフエニル)-2-(1B-1,2,4-1)TYN-1-4NXF ロピル・2・イミメンリジノンからなる

の2価の基を形成することができ;ここ に該基(g)における1個の水素及び酸器(c)、 (は)または(のにおける2個までの水系は低級 アルキル水水港で成換されていてもよい; 条件として、ーイーBーが式(g)の垂てある 場合、設基はその端系原子によつて連結さ れ、そしてO以外のものであるものとする、

を有する化合物、その製剤上許容し得る銀付 加塩 またはその立体化学的異性体型の抗菌的に有効量 を全身的または局部的に投与することによる、周 類(fungi) 及び/またはパクテリアに起因す る病気にかかつている磁血動物にかける破骸類及 びパクテリアの発育の抑制及び/または除去方法。

1 Q アが式回または(6)の楽であり、ここにX、 2、 A及び B は特許請求の範囲が1項配載の通り

群より選ぶ特許請求の範囲第8項配破の方法。。

$$CH_1-C-A\tau$$

$$CH_2-C-A\tau$$

$$CH_2-C-A\tau$$

$$CH_3-C-A\tau$$

式中、Qは一N=または一CH=であり; Ar はフェニルまたは世後されたフェニル であり、紋似典されたフエニルはハロ、低 級アルキル、仏級アルキルオキシ、ニトロ、 アミノ及びトリフルオロメチルからたる群 より各々独立に選んだ1~3個の賦換基を 有し:

(XI - a - 1 )

Rは水楽または仏殺アルキルであり; X は O 、 S または N R \* であり、 彼 R \* は

特開昭59-172486(合)

水素または低級アルキルであり:
Z<sup>1</sup> はOまたはNR<sup>0</sup> であり、成R<sup>0</sup> は水 数、Ar または値時 Ar によつて進換され ていてもよい低級アルキルであり、

R! は水米、 Ar 、 T ミノ または随時 ヒドロキン、 Ar - T ミノ、 低級 T ルキル T ミノもしくはカルポキンから なる 野より 選んだ一 はで 性 換されていても よいか、 または 2 個 ま ての 低級 T ルキルオキン 悲で 散換された 低級 T ルキル であり ; 条件 として、 R! が水素である 場合、 Z! は O 以外のものであるものとする、

を有する化合物、その製剤上許容し得る酸付加塩またはその立体化学的異性体型。

1 4 不括性担体物質及び括性成分として式

な、Ar または随時 Ar によつて世換されていてもよい低級アルギルであり、
R¹ は水果、Ar、アミノまたは随時ヒドロギン、Ar - アミノ、低級アルギルアミノもしくはカルギギンからなる群より選んだ一員で散換されていてもよいか、または8個までの低級アルギルオギン基で世換された低級アルギルであり:条件として、R¹ が水果である場合、Z¹ は O 以外のものであるものとする、

を有する化合物、その製剤上許容し得る酸付加塩 またはその立体化学的異性体型の抗菌的に有効量 を含んでなる微生物を防験するための組成物。

1 5. 式

式中、 QはーN = または一 C H = であり:
Ar はフェニルまたは監接されたフェニル
であり、破破換されたフェニルはハロ、 低
級アルキル、 低級アルキルオキシ、 ニトロ、
アミノ及びトリフルオロメチルからなる排
より各々独立に選んだ1 ~ 3 個の電換基を
有し:

R は水素をたは低級アルキルであり: X は 0 、 S または N R \* であり、 R R \* は 水素をたは低級アルキルであり: 2 \* は 0 または N R \* であり、 R R \* は R R \* R

$$\begin{array}{c|c}
 & X \\
 & CH_1-C-A\tau \\
 & CH_2-C-A\tau \\
 & CH_2-C-A\tau
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
 & X \\
 & H \\
 & Z^1R^1
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
 & X \\
 & H \\
 & Z^1R^1
\end{array}$$

式中、 Q はーが二またはーC H = であり:
Ar はフエニルまたは重換されたフエニル
であり、該 直換されたフエニルはハロ、低
級アルキル、低級アルキルオキシ、ニトロ、
アミノ及びトリフルオロメテルからなる辞
より各々独立に選んだ1~3個の復換基を
有し:

R は水果または低級アルキルであり; X は O 、 S または  $NR^s$  で  $NR^s$  は  $NR^s$  な  $NR^s$  は  $NR^s$  な  $NR^s$   $NR^s$  な  $NR^s$  な  $NR^s$   $NR^s$ 

米、 Ar または随時 Ar Kよつて散換され ていてもよい低級アルヤルであり、

R\* は水素、Ar、アミノまたは随時にドロキン、Ar - アミノ、低級アルキルアミノもしくはカルボキンからなる群より選んだ一員で懺換されていてもよいか、または2個までの低級アルキルオキン巻で懺換された低級アルキルであり:条件として、R\* が水素である場合、Z\* は0以外のものであるものととする、

を有する化合物、その製剤上許移し得る酸付加速 またはその立体化学的異性体型の抗菌的に有効量 を全身的または局部的に投与することによる 威戴 及びノまたはパクテリアに配因する病気にかかつ ている協血動物における政菌及びパクテリアの発  $\begin{array}{c|c}
R \\
C H_1 - C - Ar
\end{array}$ 

音の抑制及びノまたは防除方法。

式中、Qは一N=または一CB=であり: Ar はフエニルまたは重換されたフエニル であり、酸重換されたフエニルはハロ、 級アルキル、 低級アルキルオキシ、 ニトロ、 アミノ及びトリフルオロメテルからなる群 より各々独立に名んだ1~3個の重換基を 有し:

Rは水素または低級アルキルであり: Yは式

$$\begin{array}{c} X \\ -N \\ B - A \end{array} \qquad (a)$$

を有する基または

$$-N = \bigvee_{n=1}^{X-B} (b)$$

を有する基であり; ととに ZはOまたはNR<sup>3</sup> であり;

酸 R · は水線:低級アルケニル:低級アルキニル:Ar :シクロアルキル:随時 Ar 、低級アルキルオキシ及びシクロアルキルからなる群より進んだ一番で破壊されていてもよい低級アルキル、喧時低級アルキル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルキルチオ、ハロ、フェニル、カルポキシル及び低級アルキルカルガニルからなる群より選んだ 8 個までの値

壊滅で懺換されていてもよいピリミジンで あり:

球R<sup>®</sup> は水楽もしくは低級アルキルである か、またはR<sup>1</sup> 及びR<sup>8</sup> は一緒になつて低 級アルカンジイル遊を形成し:

条件として、AがNR\*である場合、2は 酸素以外のものであるものとする:そして Bは随時低級アルギル及び低級アルギルオ キシからなる群より過んだ8個までの番で 値換されていてもよい >C=Oまたはメチ レンであるか:或いは A及びBは一緒になつて式

$$-C H_1 - C H_2 - C H_3 - (c),$$

$$-C(0)-CB_2-C(0)-$$
 (d) ± t t

の 2 価の基を形成し; ここに

R<sup>4</sup> は水果または低級アルキルであり:或 lot

アが式(b)の基である場合、A及びBは、一 結になつた際、また式

のもしくは

$$-N = CH -$$

(a)

の 2 帧の著を形成するととができ; ととに 該基(g) にかける 1 個の水深及び肢基(c)、(d) または() にかける 2 個までの水深は低級ア ルキル基で収換されていてもよい;

条件として、一メーターが式(の)の基である

特開昭59-172486(8)

場合、破場はその窒素原子によつて連結され、そして2は0以外のものであるものとする。

を有する化合物、その製剤上許容し得る吸付加塩 またはその立体化学的異性体型を製造するにあた り、

4) 英

$$BO \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow Y \qquad (B)$$

のフェノールを適当な反応に不括性な媒質中にで 式

$$D - C H_1 - P$$
 (B)

式中、Vは反応性エステル機器の意味を有 する、

の試案でリーアルキル化するか、

b ) =

$$D-CH_2-O-V-NH_2. (Y)$$

のアミンを適当な反応化不活性な媒質中化でそれ ぞれ式

$$D-CH_2-O- \bigcirc N \qquad H$$

$$CH_2-CH_2-W$$

( N )

$$W - CB \xrightarrow{R} CB$$

$$B - CB_1 - CB_2$$

$$(W)$$

の試察でパーアルキル化するか;

6) 实

$$D-CH_1-O-N-NH (W) \pm \pi t t$$

$$H \stackrel{R}{\longrightarrow} V \stackrel{\longleftarrow}{\longrightarrow} Y \qquad (xi)$$

のピペラジンを適当な反応化不活性な喋��中にて それぞれず

$$W \longrightarrow Y \quad (K) \quad D - CH_2 - O \longrightarrow W$$

の試楽でN-アルキル化するか:

द्री इंट

$$D-CH_2-O-N-N-N-C-K^{\bullet}$$

(XE)

(1 - a)

式中、 $R^{\bullet}$  は水楽であり、そして $R^{\bullet}$  は適 当な離脱性基であるか、または $R^{\bullet}$  及び $R^{\bullet}$ は一緒になつて直接結合を築わす、

の中間体を適当な反応に不活性な謀質中にて、場合によっては、式

$$D-CH_{2}-O \longrightarrow N \longrightarrow NH-C \longrightarrow NH-C$$

式中、 L' は適当な 触脱性 基の 前 駆 物質で ある。

の中間体を生成させる場合、L'をL化転化した 後、式

$$B-Z-A-B-L$$
 (XB)  $\pm \pi k t H-Z-A-B-L'$ 

式中、 L は適当な離脱性基であり、そして L' は適当な離脱性番の前駆物質である、 の試集で提式化するか:

•) 式

$$D - CH_2 - O \longrightarrow NH - C - NH - R^1$$

$$(XM)$$

の中間体を適当な反応に不活性な媒質中にて式

$$W - A - B - W \tag{XM}$$

の試察で環式化させ、かくして式

$$D-CH_{2}-O-\sum_{N}N-\sum_{N}N-N$$

の化合物を生成させるか;

**f**) 式

( XDY )

の中間体を適当なアルキルハライドまたは適当な 金属酸化物もしくは塩の存在下化かいで適当な燃 螺貨中で亜式脱硫化(cyclodessifurizing し、かくして式

の化合物を生成させるか;

ø) 式

$$D-CH_{R}-O-N-NH$$

$$N-N-NH-C-N-NH$$

$$(XX)$$

の中間体をカルポニル・生成剤を含む酸性水性族 (た) 質中にて壊式し、かくして式

の化合物を生成され、解母心験に応じて、オ

または

の化合物を適当を反応化不活性な媒質中化で式

$$R^{-1-\alpha} = P' \qquad \qquad (XXI)$$

式中、 $R^{1-\alpha}$  は上に定義した $R^{1}$  の意味を 有するが、条件として水素は除くものとす る、

の試媒でN-Tルキル化し、かくしてそれぞれ式

$$D-CH_{2}-O-N-N-N-N-N-R^{1}-N$$

の化合物及び式

剤上許容し得る限付加塩またはその立体化学的 性体型の製造方法。

17. 式

$$CH_{*}-C-A\tau$$

$$CH_{*}-C-A\tau$$

$$R$$

$$N-C-T$$

$$H$$

$$Z^{1}R^{1}$$

式中、Qは一N=又は一CB=であり、
Ar はフエニル又は世換フエニルであり、
酸酸換フエニルはハロ、低級アルキル、低
級アルキルオキシ、ニトロ、アミノ及びト
リフルオロメチルから成る群より各々独立
に選ばれた1~3個の厳換器を有し、
Rは水楽又は低級アルキルであり、そして
XはU、S又はNR<sup>2</sup> であり、紋R<sup>2</sup> は水

の基である、

の化合物を生成させ;そして随時必要に応じて、 式(1)の化合物を適当な成で処據して治療的に 活性な無機性の成付加堰に転化するか、成いは逆 に破付加塩をアルカリによつて避離塩基型に転化 し;そして/またはその立体化学的異性体型を裂 造する

ことを特徴とする上記式(1)の化合物、その製

米又は低級アルキルであり、

Z\* は O 又は N R\* であり、 依 R\* は水浆、 A\* 又は 適宜 A\* により 微換されていてもよい低級 アルキルであり、 そして R\* は水浆、 A\*、 アミノ又は低級 アルキルであり、 抜低級 アルキルは 適宜 ヒドロキシ、 A\* - アミノ、 低級 アルキルアミノ 及びカルギャンから成る 部より 退ばれた 1 貝により 戦換されていてもよく又は 2 個までの低級 アルキルオキン 熱により 適宜 直換されていてもよく、 ただし Z\* は R\* が水素 である 場合には O 以外のものであり、 そして R\* が アミノである場合には、 Z\* は

を有する化合物、その製薬学的に許容し得る酸付 加塩又は立体化学的異性体を製造する方法におい て、

NH又はO以外のものであるとする

(XE - a - 1)

$$\begin{array}{c|c}
\hline
C H_1 - C - Ar \\
\hline
C H_2 - C - Ar
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
R \\
\hline
N H_2 \\
\hline
C XXH
\end{array}$$

のナミンを、

式中、 $Z^1$  及び $R^4$  は前配した適りであり、 そしてL は適当な無税性基である

の鉄盛と、適当な反応 - 不活性無体中で反応させ そして場合により、式 ( XI - a - 1 ) の化合物 を適当な破による処理により他深学的に活性な無 毎性吸付加速形盤に転化し又は反対に、破殴付加 塩をアルカリにより遊遊緩場形態に転化し:及び

(Candida albicans)の増殖の抑制におけるその効果の増加によって従来の化合物とは異なり、との効果が局部的及び/または全身的投与によって限カンジが症の処置に本化合物を特に有用ならしめるものである。

本発明は式

式中、 Qは一 N = または一 C H = であり;
Ar はフエニルまたは直換されたフェニルであり、酸酸換されたフェニルはハロ、低級アルキル、低級アルキルオキン、ニトロ、アミノ及びトリフルオロメチルからなる群より各々独立に進んだ 1 ~ 3 個の電換器を

/又はその立体化学的 典性体を製造することを特 数とする方法。

#### 8 発明の詳細な説明

米国特許 4 1 4 4 3 4 6 号にかいて、多くの

1 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イルメテル)

- 1 日 - イミメゾール頻及び 1 日 - 1 , 2 , 4 
トリアゾール煩が記載されてかり、そして米国特

許算 4 2 6 7,1 7 9 号にかいて、(4 - フエニル

- 1 - ピペラジニル - アリールオギシメチル - 1

, 3 - ジオギソラン - 2 - イル)メテル - 1 日 
イミメゾール類及び 1 日 - 1 , 2 , 4 - トリアゾ

ール類の多くの複素様式誘導体が配載されており、

これらのものは抗菌類及び抗パクテリア特性を有
することを示唆している。

在来の化合物と比較して、本発明の主題化合物 はその化学的構造式のみならず、また全身的及び /または局部的に投与した後、第口者カンジタ

## 有し:

Rは水果または低級アルキルであり: Yは式

を有する基または式

$$-N = \begin{pmatrix} X - B \\ Z - A \end{pmatrix} \qquad (b)$$

を有する基であり;ととに ZはのまたはNR<sup>3</sup> であり;

酸R は水葉:低級アルケニル:低級アル キエル: Ar :シクロアルギル:随時 Ar 、 低級アルギルオギン及びシクロアルギルか ちなる群より退んだ一員で直換されていて もよい低級アルギル:随時低級アルギル、 アミノ、ニトロ、ヒドロギン、低級アルギ

特開昭59~172486(12)

ルオキシ、低級アルキルチオ、ハロ、フエニル、カルポキシル及び低級アルキルカル ポニルからなる群より送んだ2個までの懺 換紙で感換されていてもよいピリミジンで わり:

XttO、Sittle NR Tabb:

酸 R® は水袋または低級 Tルキルであり: Aは極時低級 Tルキル及び Ar からなる群 より選んだ 2 個までの話で催換されていて もよい >C=O、N R® またはメテレンで あり;

Bは随時低級ナルキル及び低級ブルキルオ

(肉または(5)における 2 値までの水袋は低級 アルキル基で催換されていてもよい: 条件として、一 A - B - が式(g) の番である 場合、破基はその塩素原子によつて連結され、そして 2 は 0 以外のものであるものと する、

を有する1日 - イミメソール相及び1日 - 1 , 2 , 4 - トリアソール類、その殺刑上許容し得る酸付加爆並びにその立体化学的異性体型に関する。 上記の定義において、「ハロ」なる用語はフルオロ、クロロ、プロモ及びョードの総称であり;

「低級アルキル」なる用語には炭素原子1~8個を有する値鎖状及び分枝鎖状の炭化水素癌、例え はメテル、エテル、1・メテルエテル、1。1・ ジメテルエテル、プロピル、1・メテルデロピル、 2・メテルプロピル、ブテル、ペンテル等が含ま れることを意味し:「仏級アルケニル」は炭素原 の 2 価の基を形成し; ことに R 4 は水菜または低級アルキルであり; 或いは

Y が式(b) の基である場合、 A 及び B は、一緒になつた際、また式

- C H = C H -- N = C H -

(g)

ひもしくは

の2価の基を形することができ;とこに 数本(a)にかける1個の水泉及び鉄系(c)、

子8~約6個を有するアルケニル基、例えば2・プロペニル、8・プテニル、8・プテニル、2・ペンテニル等を投わし:「低級アルキニル」は炭 米原子2~約6個を有するアルキニル基、例えば 2・プロピニル、8・プテニル、3・プテニル、 3・プチニル、8・ペンチニル等を扱わし:「シ クロアルキル」はシクロプロピル、シクロプチル、 シクロペンチル及びシクロヘキシルを包含し:そ して「低級アルカンジイル」は炭素原子3~6個 を有する2価の直鎖または分校娘状のアルカンジイル基を置わす。

式(!)の化合物はその構造式中に互変異性系を含むととができ、従つて本化台物は各々その互 変異性体型で存在しうる。

本発明の範囲内で好ましい化合物は、 Y が式(a) または(b) の基である、但しX、 Z、 A 及び B は上 記の通りであり、条件として、 Y が式(b) の基を裂

特開昭59-172486(13)

わす場合、A及びBは一緒になつて式()をたは(o) の基を形成せれるのとする、化合物である。

本発明の感因内で最も好ましい化合物は次のものである:シス・1・ブチル・3・[4・[4・[4・ [4・[2-(2,4・ジクロロフエニル)・2・(1ガ・1,2・4・トリアゾル・1・イル メチル)・1・3・ジオキソラン・4・イル]メ トキシ]フエニル)・1・ピペラジニル]フエニ ル]・2・4・イミダゾリジンジオン: シス・1・[4・[4・[4・[(2・(2・4・シクロロフエニル)・2・(1ガ・1,2・4・ ・ジクロロフエニル)・2・(1ガ・1,2・4・リアゾル・1・イルメチル)・1・3・ジオ キソラン・4・イル]メトキシ]フエニル)・1・ピペラジニル]フエニル]・3・プロピル・2・イミダブリジノン:その製剤上許容し得る酸付加塩及びその文体化学的異性体型。

式(1)の化合物並びにその製造に用いる成る

ひ~テルサル化反応 (1)

式(1)において、Pは反応性エステル機基、 例えばい口、好ましくはクロロ、プロモもしくは 日ート、またはスルホニルオキン装、例えばメチ ルスルホニルオキシもしくはも・メチルフエニル スルホニルオキシ等の意味を有する。

(格性またはかかる務故の係) 対の一てルギル化反応は適当な反応に不活性な 合物中で有利に行われる。適当な反応に不活性な 格故は芳谷族故化水散、例えばペンセン、メテル ペンセン、ジメナルペンセン等:低級アルカノー ル、例えばメタノール、エタノール、1・ブタノ ール等:ケトン、例えば2-プロパノン、4・メ テル・2・ペンタノン等:エーテル、例えば1。 4・ジオギサン、1、11・ オギシピスエタン、 テトラヒドロフラン等:N・N・ジメテルホルム アミド(DMP):N・N・ジメテルアセトアミ ド(DMA):ヘキキメテルリン彼トリアミド 他の出発物質及び中間体の耐造式的表示を簡単化するために、2-Ar-2-(1B-4)ドンルール・イルメテル)または1B+1, 2, 4-1リアゾルール・イルメテル) -1, 3-2 オキソラン・4-4ル据、但しAr はすでに定義した過である、を以下に配号D

$$\begin{array}{ccc}
N \\
C H_2 - C - A\tau & = D
\end{array}$$

化よつて扱わす。

一般に式(1)の化合物は式(E)の適当に置 換されたフェニルを式(E)の反応性エステルで 0-アルキル化して製造することができる。

$$D-CH_2-W+HO-N-N-Y$$

(HMPT):ジメチルスルホモシド(DMSO): ニトロペンセン:1 - メチル - 2 - ピロリジノン: 等である。反応過程中に遊離する液を取り上げる ために、適当な塩苗、例えばアルカリ金属炭酸塩 もしくは炭酸水米塩、水米化ナトリウム、或いは 有根塩基、例えばN.N-ジエナルエタノールア ミンもしくはN・(1-メチルエチル)-2-ナ ロペンアミンを用いるととができる。直換された フエノール(目)を当通の方法で、例えば式(目) の化合物と金属塩毒、例えば水素化ナトリウム、 水鐵化ナトリウム等の反応によつてその金銭塩、 好ましくはナトリウム塩にあらかじめ転化し、そ の後に式(8)の化台畑との反応に設金銭塩を用 いるととが有利である。反応速度を高めるために、 ヤヤ昇弧が適当であり、改も好ましくはとの反応 を約80℃~約130℃で行り。

:加えて、また式(1)の化合物は一般に式(4)

特圍昭59-172486(14)

の中間体を式 ( V ) のアミンで選式化するか、或 いは式 ( V ) のアミンを式 ( VI ) の中間体で激揚 式化して製造することができる。

$$D-CH_2-O-CH_2-CH_2-W$$

$$CH_2-CH_2-W$$

$$W \longrightarrow V$$

$$(R)$$

$$D-CH_{x}-O \longrightarrow W + HN \longrightarrow N$$

$$(X)$$

なが・アルキル化反応を普通の方法において、例えば適当な有機俗は、例えばジメチルスルホキッド、が、が・ジメチルホルムブミド等中にて、適当な塩基、例えばアルカリ会属水流化物または 尿酸塩の存在下において、好ましくはやや外離下で反応体を共に慢伴することによつて行うことができる。

また式(1)の化合物は式

上配の反応は適当な有価性溶磁、例えば水の存在下において、適当な水和性有機溶磁、<del>例えば水の存在下において、適当な水和性有機溶磁、例えば2-プロパノール、2-プロパノン等との場合物中にて、そして最も好ましくは適当なアルカリ金属またはアルカリ土金属ョウ化物、例えばヨウ化カリウムの存在下にかおいて、好ましくは反応迷距を高めるために昇温下で反応体を共に飛冲することによつて行われる。</del>

また式(1)の化合物は式(w)のピペラジンを適当に直接された式(x)のペンセンでル・アルキル化するか、成いは式(xi)のピペラジンを式(x)のペンセンでル・アルキル化して製造することができる。

$$D-CH_{2}-O-\sum_{i}NH_{i}+$$

式中、 $R^{\bullet}$  は水袋であり、そして $R^{\bullet}$  は適当な離脱性器であるか、または $R^{\bullet}$  及び $R^{\bullet}$ 

は、一緒になつた場合、直接結合を扱わす、 の化合物から、酸式 (XII)の化合物を式

$$B = Z - A - B - L \qquad (xx)$$

式中、Lは適当な離脱性薬である、 の誘導体で様式化して誘導することができる。

上記の環式化反応は一般に適当な反応に不活性な落族、例えばアルコール、例えばプタノール等、エーテル、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオ中サン等中で行うととができる。との壊式化反応は電温で行うととができるが、反応速度を高めるために、ヤヤ昇温が適当である。好ましくはこの反応を反応適合物の愛風温度で行う。また適

当な根媒、例えばN,N~ジメチル-4~ピリジ ンプミンが反応速度を高める。

或る場合には、上配の墩式化反応を式

$$B-Z-A-B-L' \qquad (XN)$$

式中、 L' は離脱性器の前駆物質である、 の勝導体によつて行い、かくして生じた式

の中間体を単離し、例えばアルコールをクロライド官能器に転化することによつで、 L ' - 場を通当な融脱性器に転化し、そして放後にかくして得られた式

の化合物から出発して式(I)の化合物を製造するために本明細書にすでに述べた如き方法に従つて行われる。

Y が式( $\delta$ ) の共であり、ことにX はN  $R^2$  であり、 そしてZ は N  $R^1$  である式(1) の化合物、該化 合物を式( $1-\alpha$ )によつて表わす、は式(X X X ) の中間体の環式脱硫化反応によつて製造すること ができる。

特開昭59-172486(15)

の中間体を選式化することが有利である。

Yが式(a)の基であり、ことにZがNR!である 式(1)の化合物、放化合物を式(1-a)によって表わす、はまた式(XN)の中間体を式(XN)の中間体を式(XN)の中間体を式であるとができる。

, 
$$D-CH_2-O$$
 $N$ 
 $N$ 
 $N$ 
 $NH-C$ 
 $NH-R^1$ 

との様式化反応は一般に、式( X B )及び( X B)

上記の穣式脱硫化反応は適当な反応に不活性な 有機格 様、例えばメタノール、エタノール、2 ~ プロパノール勢の如き低級アルカノール中で式 (XK)の化合物と適当なアルキルハライド、好 ましくはヨードメタンとの反応化よつて行うとと ができる。別の方法で、との模式脱硫化反応は公 知の方法に従つて適当な必供中で式( XK )の化 合物と適当な金額酸化物または塩との反応によつ。 て行うことができる。例えば式(1)の化合物を 式(XK.)の化合物と適当な ffg ( ii )もしくは Pb ( B ) 数化物または塩、 Hg O 、 Hg Cl z 、 Ho (OAc): \ PbOthtPb (OAc): との反応によつて容易に製造することができる。 或る場合には、反応係合物を少量の磁費で補足す ることが適当である。様式脱硫化剤としてメタン ジイミン、例えば特化が、N'- メタンナトライ ルピス〔シクロヘキサンアミン〕を用いることが

特別昭59-172486(16)

てきる。

Yが式(b)の基であり、ととに一AB-が式(g)の 2個の基である式(i)の化合物、該化合物を式 (i-c)によつて最わす、は酸性水性溶液、例 えば水性塩酸、臭化水素酸、硫酸等の酸性溶液中 の式(XX)の中間体をカルポニル-生成剤、例 えば半酸等と反応させて製造することができる。

+ カルポニル - 生成剤 -----

$$D-CB_{\bullet}-O \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow N$$

ZがNHである式(1)の化合物、液化合物を

それぞれ式(1-d-1)及び()-d-8)代 よつて扱わす、は当該分野において公知のN-T ルキル化法に従つて、該式(1-d-1)及び (i-d-2)の化合物を式( x x 1 )、但しV は反応性離脱性毒を凝わす、の試系と反応させる ととによつて、 x 1 が水素以外のものであり、該 R 1 は式 x 1 - a によつて扱わされる式( 1 )の 化合物、酸化合物をそれぞれ式( 1 - a - 1 )及 び( 1 - a - 2 )によつて扱わす、に転化すると とができる。

とのが - アルキル化は普通の方法において、例 えば適当な塩差例えばアルカリ会與水果化物また は炭機塩の存在下において適当な有機溶媒、例え はジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホル ムナミド中で、好ましくはヤヤ丹區下で反応体を 共化境坪するとと化よつて行うでとができる。

上記の製液において塩基型で待られる式(1)の1 H - イミダゾール - 及び1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール誘導体は、適当な酸、例えば無根酸、例えばハロゲン化水素酸、例えば塩化水素酸、 具化水素酸等、 及び低酸、 循環、 リン酸、 と ドロキン酸、 アロペノン酸、 と ドロキンが アロペノン酸、 2 - オキン アロペノン酸、 ブロペンン ステン フォイン酸、 ブランシオイン酸、 ブランシオイン酸、 (2) - 2 - ブテンシオイン酸、 (2) - 2 - ブテンシオイン酸、 (2) - 2 - ブテンシオイン酸、 (3) - ドロキンプタンシオイン酸、 2 , 3 - ブロペントリカルボン酸、 メタンスルホン酸、 エタンスルホン酸、 ベンギンスルホン酸、 エタンスルホン酸、 ベンギンスルホン酸、 エタンスルホン酸、 ベンギンスルホン酸、 エタンスルホン酸、 ベンギンスルホン酸、 エタンスルホン酸、 ベンギンスルホン酸、 エタンスルホン酸

特間昭59-172486 (17)

4 - メテルペンセンスルホン酸、シクロへキサンスルフアミン時、3 - ヒドロキン安息香娘、4 - アミノ - 2 - ヒドロキン安息香健等の酸によつて、その治療的に活性な無毒性の像付加塩に転化するととができる。この頃はまた普通の方法において、例えば水酸化ナトリウムまたは水成化カリウムの如きアルカリとの反応によつて対応する遊離場割に転化される。

式(1)により、本始明の化合物はその神澄式中に少なくとも2個の不斉炭業原子、即ちジオキソラン核の2-及び4-位置にある炭素原子を有し、従つて本化合物は異なる立体化学的異性体型で存在し得ることが明らかである。式(1)の立体化学的異性体及びぞ製刷上許軽し得る酸付加塩は本発明の範囲内に包含されるものとする。

J. Urg. Chem. <u>35(9)</u>、2849-28 67(1970)に記載された規則に従つて、七

シス及びトランスツアステレオマー状ラセミ体は、当該分野に精通せる者にとつては公知の方法を適用して、その光学的異性体、シス(+)、シス(-)、トランス(+) 及びトランス(-) に分削し得ることが明らかであろう。

上記の製造に用いた多くの中間体及び出発物質は公知の化合物であり、他のものは同様の化合物を製造する当該分野において公知の方法に従つて製造することができ、その或るものは新規のものであり、従つてその製造を以下に述べる。

式(II)の中間体は一般に当該分野において公 知の方法に従つて、Pが適当な保護基である式 (XXII)の中間体から誘導することができる。

$$P-O \longrightarrow N \longrightarrow N$$

(XXI)

れぞれシス及びトランス型として表わした式(1)
のジアステレオマー状ラセミ体は普通の方法によ
で
つて別個に得ることができる。有利に用いる適当
な方法には例えば分別結晶及びクロマトグラフィ
ー分離、例えばカラムクロマトグラフィーが含ま
れる。

( **#** )

保護基Pを除去する方法はPの性質に依存する。 例えばPがメチル基である場合、との反応は強い 非吸化無機概を含む酸性加水分解媒質、例えば氷 能域中の異化水素域中にて行うととができる。

式(XXII)の中間体は、式(IV)及び(V)の 化合物から出発して式(I)の化合物の製造に対 して述べた同様の方法に従つて、式(XXII)の 中間体を式(XX)のアミンで環式化して得ると とができる。

$$P = O \longrightarrow N \longrightarrow H + H_2 N \longrightarrow (XXB)$$

$$(XXB)$$

Yが式(a)または(b)の悪であり、CCに2はNRIであり、酸YはY'によつて扱わされる式(Y)の出発物質は、放式(Y)の化合物を式(Y・α)によつて扱わす、式(XI)及び(XI)の化合物から出発して式(I)の化合物の製造に対して本明細帯にすでに述べた環式化反応に従つて、式(XXV)の試案を式(XXY)の試案で選式化して設造することができる。

$$P'-NH-\longrightarrow NH-B-A-L+R^1-N-C-R^0$$
(XXN)

応させて誘導することができる。

式(XII)の中間体は式(XXII)のアミンから、酸アミンを式(XXII)の試察また二硫化炭素と反応させて誘導することができ、かくしてそれぞれ式(XII - a)の中間体及び式(XII - b)の中間体を生じる。

式(XXN)において、P<sup>1</sup> は水素または適当な 保護基を表わし、との場合、酸保護基を選式化反 応後に輸去すべきである。

また式(V)の出発物質は、当該分野において 公知のニトロをアミンに最元する方法に従つて、 対応するニトロ酵源体から誘導するととができる。 また式(XXII)の中間体は、式(XII)及び (XII)の化合物から出発して式(1)の化合物 の製造に対してすでに述べた様式化法に従つて、

の中間体から、とのものを式( XⅡ )の試楽と反

$$D-CH_2-O-N-N-N-C=S$$

式( X W )、( X W )及び( X X )の中間体は 式( X II )の中間体を適当なアミン誘導体と反応 るせて有利に製造することができる。

R<sup>®</sup> が式 2<sup>1</sup> ー R<sup>T</sup> の基である (XI ~ a ) の 中間体、眩中間体は式

$$D - C H_2 - C \longrightarrow N \longrightarrow N \longrightarrow N + C \longrightarrow N +$$

式中、2º はOまたはNRº であり、版Rº は水素、Ar または随時 Ar で概拠されて いてもよい仏級アルキルであり、

特周昭59-172486 (19)

R\* は水素、 Ar 、 アミノまたは随時 E ドロキシ、 Ar ・アミノ、 低級アルキルアミノまたはカルポキシからなる群より選んだ一貫で直換されていてもよい低級アルキル、或いは随時 2 個までの低級アルコキシ基で 関換されていてもよい低級アルキルであり、

R'が水索である場合、Z'はQ以外のものであり;そしてR'がアミノである場合、 Z'はNBまたはQ以外のものであるものとする、

によつて扱わされる、酸中間体、その設剤上許容 し得る軟付加塩及びその立体化学的異性体型はそれ自体、機い殺菌剤特性を示し、有利な中間及び 殺菌剤物質の双方として、とれらの化合物は本発 明の追加の要点を構成するものである。

式(XI-6-1)の中間体の構造式から、を

個色動限ケムカビ(Aspergillus fumigalus)、スポロトリカム・シエンキイ (Sporotricum schenckii) 及び水性 歯属(Saprolegnia species)に対して、 並びにパクテリア、例えばエデベロトリンクス・ インシジオサ ( Erysipelotrix insidiosa)、葡萄球菌族(Staphylococci)例 えばスタフイロコツカス・ヘモリテイカス (Staphylococcus hemolyticus)及 び連鎖球菌属(Straptococci)、例えば化 鹽連鎖球的 (Streptococcus pyogenes) に対して高度に活性であるととがわかつた。その 強力な局部的並びに全身的殺蔑列活性の点からみ て、本希明の化合物は歯類及びペクテリアの増殖 を破壊または防止する際の有用な手段となり、更 に併細には、本化合物はかかる微生物にかかされ ている息者の処世において有効に用いるととがで

た式(!)の化合物に対して上に述べた如き立体 化学的異性を該中間体及びその軟付加塩に適用す ることが明らかである。

式(1)の化合物、式(xi-a-1)の中間体、その製剤上許容し得る版付加場及びその立体化学的異性体型は透頻及びペクテリアを防除する際に有用な裏剤である。例えば酸化合物は広範囲の影類、例えば大小胞子歯(Microspotum canis)、クテノミセス・メンタグロフイテス(Clenomyces mentagrophytes)、程を白癬菌(Trichophyton rubrum)、フイブロフオラ・ペルコサ(Phialophora verrucosa)、クロプトコンカス・オオボマンス(Cryptococcus neoformans)、カンジダ・トロピカリス(Candida tropicalis)、第口医カンジダ(Candida albicans)、ケカビ鸛(Mucor species)、

きる。

化合物(1)及び中間体(×11 - a - 1)の強い殺闘刑活性は次の実験で得られたデータによつて明らかに示され、とのデータは全ての化合物(1)及び中間体(×11 - a - 1)の有用な殺菌剤特性を単に観明するために示したものであり、影響されやすい微生物の顧問に関して或いは式(1)または(×11 - a - 1)の化合物の範囲に関して、いずれも本発明を限定するものではない。実験オ;ラットにおける限カンシメ症の経口処質

体重±1008の雌ウイスター(Wister)
ラクトを用いた。ラントを卵巣剔除し且つ子宮剔除し、3週間の回復後、ゴマ油中のエステラシオールウンデシレート100 μ8を週1回として3週間皮下投与した。かくして酵発させた偽発情を簡複採標本の触像機能変によつて調節した。食物及び水は十分に与えた。サブロー(Sabouraud)

特蘭昭59-172486 (20)

最少経口投票集を示す。

実験B:ラットにおける膧カンジメ症の局部的処

#### 鮲

体重±1008の餘ウイスターラットを用いた。ラットを卵果剔除し且つ子官剔除し、3週間の回復後、ゴマ油中のエステラなジオールウンデシレート100月8を遡1回として3週間皮下投与した。かくして酵免させた偽発情を随遠球標本の頭機機を化よつて調節した。食物及び水は十分に与えた。サブロー肉汁中にて37℃で48時間培養し、そして塩水で希釈した整口瘡カンジが細胞8×10°個をラットの隨内に感染させた。感染日は膀発させた機発情の破疾の出現に応じて、外科手術後、+28万至+38日に変えた。

鉄験集剤を感染の3日後から出発して、1日2 回として3日間局部的に投与した。各実験に対して、緩楽処産した対照動物を加えた。その結果を

期1、1及び1表中の最初の縦列は感染の14 日替に活件を備かめた試験事制のマノロにかける

感染の数日硬化、糖素抹標本を無慮の結構で採染して査定した。との結構をペトリ皿中のサブロー 肉汁中に入れ、3 1 ℃で 4 8 時間培養した。 鳥口 信カンシャの増殖が起とらぬ場合、即ち動物が契 験終了時に階性である際には、これは薬剤投与に するものであり、その理由は偽薬処置した対照動 物においては決して監性を生じぬためである。

第1、『及び』 吸中の第二の裁列は楽州の域设 の局部投与の7日後に活性を確かめた試験薬剤の 最少機度を示す。

実験C:モルモットにおける犬小鬼子歯の紙口処

## 惟

成体のアルビノ(Albino)モルモツトをその背を刈り込みによつて用意し、3mの長さで5本様にかき傷をつけて乱切した皮をに犬小胞子酸 (選供RP14314)を感染させた。動物を悩みに針金の網かどに入れ、食物及び水を十分に与 えた。試験実剤を感染の 8 4 時間前から出発して、 1日1回として 1 4 日間経口的に投与した。各実験に対して、偽実処難した対照動物を加えた。

感染の 2 1 日後に、皮ふの頭殻鏡検査並びに適当なパクテリアの抗生物質及び歯類汚染を除去するための適当な薬剤からなるサブロー寒天培地上で培養することによつて、助物を評価した。

第1、1及び1股中の第二級列は病変が認められず且つ培養増殖がない試験薬剤の可/なにおける機少級口投棄量を示す。

実験D:モルモットにおける犬小胞子菌の局部的

## 処業

成体のアルビノ・モルモットをその背を刈り込みによつて用意し、3 mの長さで 5 本機にかき傷をつけて気切した皮ふに犬小胞子歯(&徐 R V 1 4 3 1 4 )を感染させた。助物を悩々に針金の網かどに入れ、食物及び水を十分に与えた。試験薬

利を感染の3日後から出発して、1日1回として 14日間局部的に投与した。各実験に対して、偽 楽処盤した対照動物を加えた。

感染の21日後に、皮本の類像競検査並びに適 当なパクテリアの抗生物質及び菌類汚染を除去す るための適当な裏剤からなるサブロー寒天培地上 で培養するととによつて、動物を評価した。

第1、1及び1要中の第四級列は、病変が認め られず且つ培養増殖がない試験薬剤の最少機能を 示す。

森』、『及び『袋中に示した化合物は説明のためのものであり、本発明の範囲を限定する意図はない。



## 第1表

							Cかける ジ <b>メ</b> 症	犬小髮	1 数 8 集
化合物	Q	x	В	A	R1	裁少経口 投 楽 堂 マノロ	最少局部 的 最 度 (%)	段少盛口 投 楽 量 マ/ロ	数少局部 的 器 度 (%)
1 4 2	C H	0	CH,	CH,	$C_{\mathfrak{g}}H_{\mathfrak{g}}$	1. 2 5	0. 1	< 2.5	0. 3
1 4 8	N	O	CB.	CH <sub>2</sub>	CH.	2. 5	0. 1	<b>5</b> ·	0.25
144	N	0	CH <sub>1</sub>	C H z	C & Hg	. 1.0	0.068	L 5	≥0.5
1 4 5	N	0	C H z	C H z	$n$ . $C$ , $H_{\gamma}$	. · <del>-</del>	0.081	L O	0.28
1 4 6	N	0	CH <sub>1</sub>	C u t	n . C . H .	2.0	0.031	L S	0.25

# 持周昭59-172486 (22)

147 N O CH.	C H t	i.C.B.	-	0.1 2 5	L S	0.25
148 N O CH2	CH <sub>2</sub>	CaHa(CHa)CH	1. 2 5	0.031	0. 5	0.25
141 N O CH2	CH:	( C = H = ) = C H	2. 5	0.05	2.5	0.125
150 N O CH:	CH <sub>2</sub>	CaHa(CHa)CHCHa	. <b>2</b> 8	0.08	0.63	0.1 2 5
181 N O CH:	CB:	i. C. H.	2. 5	0.05.	1 0	0.25
152 N O CH:	C H z	* . C . H . ( C H . ) C H	1.25	0.081	2 5	Q 1 2 5
119 CH S CH:	C H t	C , H ,	-	0.125	L 2 5	0.25
120 CH S CH,	C H <sub>t</sub>	C , H ⊤	1.25	0.1 2 5	1. 2 5	0. 2 5
1 5 8 CH O CH;	C H <sub>±</sub>	CaHa (CHa) CH	1. 2 5	0.03	2. 5	0.5
157 CH S CH2	C H t	6 . C . H .	_	0. 5	5	< 0.5
1 5 5 CH 5 CH2	CH.	CaH, (CHa) CH	· <del>-</del>	< 0. 5	5	0.068
121 N S CH2	CH <sub>t</sub>	C , H ,	2.5	0.0 5	1.0	0.1
1 2 2 N S C Hz	CH:	C 2 H 2 ( C H 2) C H	2.5	0.05	1. 2 5	0. 1
123 CH 5 CH;	CH:	6 . C . H 11	-	-	8	-
1 2 4 CH S CH:	C H :	n . C 4 H .	2.5	0. 1 2 5	i. L 8 5	0.5
125 N S CH:	CH,	n . C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> -	-	0.1 2 5	L 2 5	0.25
ı						

188 N	s	C H a	C H <sub>t</sub>	i . C , H ,	<del></del>	0. 8	1.25	0. 1
127 CH	s	C Hz	CH.	CH <sub>3</sub>	2.5	0.25	8	< a 5
1 2 8 N	5	C H.	CH.	i. C. H.	_	0.125	< 2 5	0. 5
1 2 9 <i>C H</i>	S	CH <sub>2</sub>	CH <sub>t</sub>	w . C , H ,		0.1 2 5	5	0. 2 5
1 3 0 <i>N</i>	5	C H 1	C H t	n . C 1 H 11	-	0. 2 5	< 2. 5	0. 2 5
118 N	s	C H t	C H +	C H s	2 6	< 0.185	< 2.5	< 0. 8
1 3 1 CH	s	C H z	C H <sub>t</sub>	n . C , H 11	1 0	0. 5	5	0. 5
1 8 2 C H	s	C H t	C H t	( C : H : ) : C H	10	0. 5	1 0	< 0.5
133 CH-	s	C H t	C H :	CtH (CH) CHCH;		_	< 1 0	

## 群 「 表 (続き)

					•	ラットN 職 カン		犬小胞	医感染
化合物	Q	x	В	<b>A</b>	<b>z</b>	最少級ロ 投 楽 量 呼/収	最少局部 的 最 度 (%)	最少経口 投 楽 量 マ/19	最少局部 的 機 度 %
5 8	<b>N</b> .	S	CH	C H	N-C.H.	_	_	1 0	0.5
5 4	C H	5	C B	CH	$N-C_RH_8$		-	1 0	0.125
1 6 8	C H	S	CHOCH:	C Hz	N-C E.	-	8.5	1. 5	0.125
5 2	C H	S	C H	C H	N-C H <sub>3</sub>	-	_	2.5	0. 5
5 8	N	S	C B	C H	$N-CH_{s}$	2. 5	-	1 0	0. 5

5	6	C H	5	C H	C H	N-CH-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   CH <sub>4</sub>	-	<b></b>	10	Q 5	
5	8	N	s	C H	CH	N-4.C.H.		0. 5	2 5	0.1	2 5
5	9	C H	s	СИ	C A	$N=i.C_{4}H_{7}$			1 0	0. 5	
20	I	N	s	C H	<b>N</b>	N-CH <sub>3</sub>			2. 5	Q 5	
1 6	7	N	s	CHOCH.	C H •	N-CH <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>3</sub>	-	0. 5	2. 5	_	
1 6	6	C H	s	сносн,	CH:	$N-C_1H_1$	-	0. 5	0.63	0. 1. 1	2 5
1 6	B	N	s	CHOCH:	C H <sub>2</sub>	$N-CH_3$	2.5	0.25	1.25 -	. 0. 1. 1	2 5
1 7	0	C B	S	CHOCH,	CB: /プタノール(1:	$\begin{array}{c} N-CH & (CH_0) & C_1H_1 \\ 1 & \end{array}$	25 .	<del>-</del> .	2.5	0.1 8	8 5
18	9	N	s	C H t	C H s	$N-C_4H_5$	2.5	<u> </u>	2.5	0.1	2 5
17	9	N	o	CH <sub>t</sub>	C H z	N-C.B.	-	0. 5	2.5	0.1 2	8 5
17	1	N	s	CHOCH,	C H <sub>1</sub>	$N-C_2H_3$	-	0.126	≪ 0.68	0.1.5	2 5
17	3	N	S	CHUCH,	C B t	N- 4 . C . H .	2.5	0.125	< 0.63	0.1 8	2 5
16	4	<b>N</b>	S	C H = - C H =	- C H <sub>2</sub>	N-C + H +	_	1, 2 5	_	_	
l 5	9	N	s	C H 2 - C H 2	- C H :	$H - C_{\frac{1}{2}}H_{\frac{1}{2}}$	<b>-</b> ·	0. 8	2 5	0. 5	
3 6	0	C H	S	CH <sub>1</sub> -CH <sub>2</sub>	- C H 2	N-C : H :	_	-	2 5	0.5	ļ

1	7.4	C H	5	CHOCH,	CH <sub>2</sub>	$N-i$ . $C * H_T$	•	_	0. 5	€ 2 5	< L 2 5
1	4 0	C H	s	C H t	CH <sub>z</sub>	$N-C_{\bullet}H_{\bullet}$		-	-	< 2.8	< 0. 1 2 5
1											

## 師 I 夜

$$\begin{array}{c|c}
CH_1 - C \\
CH_2 - C \\
CH_3 - C \\
CH_4 - C \\
CH_5 - C \\
CH_6 - C \\
CH_7 - C \\
C$$

						ラントN 眩 カン	Cかける ジグ症	大小瘾	額 感 杂
化合物	Q	x	В	A	R¹	<b>数少経口</b> <b>投 架 黄</b> 考/kg	级少局部 的 機 促 (%)	歳少経口 投 楽 市 明/紹	数少局部 的 機 度 (%)
6 0	C H	0	C = 0	CH.	C <sub>1</sub> H <sub>1</sub>	2.5	0. 1	6	0.5
8	N	o	C = 0	CH <sub>1</sub>	C B s	2.5	0.05		-
5	N	o	C = 0	CH <sub>1</sub>	i.C.H.	L 2 5	0. O B	1 0	0.25
2 5	C H	0	C = 0	CH <sub>2</sub>	C . H .	t. 2 5	0. Q 5	5	0.25
٠ ٦	СH	0	C = 0	C H a	CH <sub>s</sub>	<del>-</del> '	0.06		-
8	N	o	C = O	C H :	n . C 4 H 4	. 0. 3 1	0.0.6	1 0	0.125

# 持開昭59-172486 (26)

	N	0	C = 0	CH <sub>2</sub>	n . C , H ,	L 2 5	0.03	5	0.125
10	C B	0	C = O	C Hz	n . C , H ,	0.68	0.06	1.25	0.2 8
1.1	N	0	C = 0	CH <sub>2</sub>	C t B t	2. 5	0.03	-	0.25
1 2	C H	O	C = 0	CA:	n . C 4 H .	2. 5	<b>Q</b> 1	5	0. 5
152	N	o	C H t	CH <sub>2</sub>	n.C.H.(CH.)CH	L 2 5	0.0 8 1	2.5	0.125
29	C H	0	С И.	C = O	6 . C . H ,	_	0.186	L 2 5	0. 2 5
8 0	N	0	C H t	C = 0	$n \cdot C_4 B_{\eta_i}$		0. 5	0.81	0.1
·8 1	C H	0	C H a	C == 0	C : H ;	2.5	0.2 8	1. 2 5	0. 2 5
3 2	N	0	C H z	C = U	$C_{\bullet}B_{\bullet}$	_	0. 5	_	0.1
8 8	N	0	CH <sub>2</sub>	C = O	n . C , H ,	2. 5	_	_	0. 25
8 4	C H	0	CR.	C = 0	n . C , H ,		_	_ ,	0.25
2 6	N	0	CH <sub>2</sub>	C = O	CH <sub>3</sub>		_	_	0.25
2 7	C H	o	C H z	C = 0	C H a	0.16	0.1 2 5	1.25	0. 5
8 6	N	0	CH,	CH,	C a H s	1. 2 5	< 0.5	1.25	0.1
8 7	C H	0	CH,	C H t	C * H *	_	0.125	1. 2 5	0.06
156	C H	\$	C Ht	CH <sub>t</sub>	. C. H.	2. 5		<b>≪</b> 10	0.85
				•					ı

8 8 CH			CB <sub>2</sub>	n.C4H4 CzH4 (CHz) CH	2. 5	Q. 5 Q. 5	1. 2 5	0.1
3 9 <i>N</i>		CH.	CB <sub>2</sub>	n.C.H.	L. 2 5	0.03	 0. s	0.06
4 0 'C H	o	CH <sub>1</sub>	CH <sub>1</sub>	n. C. B.	2.5	0.125	1. 2 5	0.5
4 1 CH	0	CH <sub>1</sub>	C H <sub>1</sub>	6 . C . H .	2.5	0. 5	1. 2 5	0.25
4 2 N	0	CH,	C H .	€ . C ± H +	2.5	0.06	< 0.68	0.125
18 N	0	C = 0	CH <sub>2</sub> CH	H	_	< 0. 1 2 5	1 0	-
1 4 N	O	C = 0	( C H + ) + C	<b>H</b>		0. 2 5	5	0. 5
8 5 N	0	C H,	CH <sub>2</sub>	CH,	-	€ 0.125	< 1 0	< a. s
4 8 CH	0	C H a	CH <sub>2</sub>	C H *	≪ 2.5	€ 0. 1 2 5	2.5	Q 5
4 4 N	O	C H z	C H a	n . C 4 H 9		0.1	2.5	0.06



## 第 1 表 (続き)

$$\begin{array}{c|c}
C & B_1 - C \\
C & B_2 - C
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
C & B_2 - C \\
C & B_2 - C
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
C & B_2 - C \\
C & B_2 - C
\end{array}$$

					•	•			
				· .		ラツトK 鞭 カン		大小 駒	医尿虫
化合物	Q	x	В	A	z	最少級□ 投 楽 兼 考/知	競少局部 的 農 服 (%)	放少経口 投 楽 景 叫/W	最少局部 的 機 取 (%)
111	N	0	CU	N-4.C.B.	N-n.C.B.	_	0. 5	-	0. 5
1 1 2	N	0	co	N n . C 4 B .	N-n.C. H.	2. 5	0. 5	-	-
113	СH	0	CO	N-CH,	N-CHs	2. 5	_	1 0	
6 8	СН	0	C O	CH (CHs)	N-CH.	-	0.125	1 0	-
6 9	N	0	co	C (CH <sub>2</sub> ) 2	N - C = H +	2.5	0.125	2.5	_ ·
7 0	N	ø	co	C (CH:):	N- i.C.H.	2. 5	0.063	L 2 5	0.121
				,					
T 1	N	0	c o	C (CH <sub>4</sub> ) t	N C H =	2. 5	0.068	2 5	0. 5
78	N	o	c o	C (CH <sub>2</sub> ) 2	$N-n$ . $C_4H_4$	1. 2 5	-	_	-
8	C H	0	co	C (CH <sub>B</sub> ) 2	N H	2 5	0. 5	2.5	0. 5
7 4	C H	o	c o	C (CH <sub>3</sub> ) *	N - C H a	2.5	0. 5	2.5	0. 5
7 8	СН	0	co	C (CH2) 2	N-C1 H.	_	0. 5	2.5	O. 5
7 6	C H	0.	co	C (CH .) :	N-n.C.H.	2.5	0. 5	2.5	0.12
7 7	СН	0	co	C ( CH 1 ) t	N-1.C. H.	_	0. 5	2 5	0.12
7 8	СН	U	co	C (CH <sub>2</sub> ) :	N-n.C.H.	-	0. 5	2.5	0.1 2
163	C II		C H :	- C H <sub>2</sub> - C H <sub>1</sub>	N - C : H .	<del>-</del>	0. 5	< 1 0	-
200	C H	o	c o	co	$N-n$ . $C_4H_{\Phi}$	-	_	1 0	0. 5
199	C H	o	c o	co	N-i.C. H.		-	<b>€10</b>	0. 5
188	N	U	co	c o	N - C H .		_	1 0	0, 5
184	N	o	CO	CU	$N-C_1H_1$	2. 5	Q. S ·	1 0	0. 5
1 5		o	c o	C H ( C H <sub>4</sub> )	U	-	0. 5	1 0	Q. 5
16		. 0	c o	C-(CH;);	o	ਜ	<b>≤ 1. 2 5</b>	-	0. 5
185		0	CO	c o	$N-n$ . $C \in H_T$	-	0.5	. 1 0	0. 5
		-			•				

# 特周昭59-172486(27)

									47
186	N	O	CO	co	$N-6.C_3H_7$	<b>-</b> .	s. <del>-</del>	<b>€ 2</b> 5	€0.125
79	C H	0	c o	C (CH <sub>0</sub> ) a	N- (CH =) O-C = H =	-	0.5	< 2.5	<0125
80	C H	0	CO	C ( C H 2 ) 1	N-(CH <sub>1</sub> ) <sub>1</sub> -OCH <sub>3</sub>		0. 5	€ 2 5	a.s
181 /	٧	v	CO	CO	$N-n$ $C_4B_0$	_	_	1 υ	0. 5
187	C H	σ	co.	co	$N=i \cdot C_4 H_0$		Q 5	1 0	_ [
81 6	e H	o	CO	C (CH;);	$N-(CH_1)O-C_1H_1$	_	0. 5	_	0.5
189 /	v (	)	CO	CU	N-n.C <sub>1</sub> H <sub>11</sub>	_	_	<b>&lt;</b> 10	_
82 0	7 H (	o	CO	C (CH <sub>1</sub> ) <sub>1</sub>	$N = (CH_2)_2O = i.C_3B_7$	_	_	<b>≤</b> 10	€ 0.5
83 (	· H	9	CH	C (C H .) .	$N-i \cdot C_4 B_0$	· <del></del>	<b>≤</b> 0. 5	<b>€10</b>	_
17 0	: H (	)	CO	C ( C H .) .	O		<b>-</b> ,	€10	<b>≤</b> 0. 5
190 6	H	)	c o	CO	$N-n$ . $C_1 \mathcal{U}_1$	_	_	<b>≤ 1 0</b>	≤ 0.5
8 4 C	: # (	7	c o	C ( C H z ) ;	$N-n \cdot C_1 H_{11}$	-	> 0. 5	<b>€10</b>	<b>≼</b> a.s
85 /	7 6	,	c o	C (CH <sub>3</sub> ) ;	N-CH,OCH,	< 2.5	<b>≪</b> 0. 5	<b>€10</b>	€ 0.5
191 A	′ (	,	Cυ	Cυ	N- i . C . H : t	-	_	-	<b>€</b> 0. 8
19 0	* # C	,	c o	CH (CH.)	0	_	€ 0. 5 ;	<b>€10</b>	<b>€.0.5</b>
1			•		,				

								•	
8 6	C H	0	c o	C ( C H <sub>2</sub> ) z	N-CH-C <sub>2</sub> H <sub>0</sub> (CH <sub>0</sub> )	-	<b>€</b> 0. 5	<b>€ 1 0</b>	<b>€</b> 0. 8
8 7	C H	O	c o	C ( C B . ) .	N-CH-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> )	-	€ 0.5	<b>≰ 1 0</b> .	<b>≼</b> 0. 5
8 8	C H	0	CO	C ( C H <sub>2</sub> ) 2	$N-4$ . $C_9H_{11}$	_		<b>≼</b> 10	<b>€</b> 0. 5
8 6	C H	0	c o	C ( C H , ) ;	N - C H 2 (	~	<b>≤</b> 0. 5	<b>€10</b>	<b>€</b> 0. 8
9 8	C H	0	c o	C ( C H . ) .	NCB <sub>t</sub> CH=CH <sub>1</sub>	-	<b>≪</b> 0. 5	<b>≼</b> 10	€ 0. 5
192	C H	U	c o	c o	N- i. C. H.	_		<b>≼</b> 1 0	€ 0. 5
193	C H	0	CO	co	$N-t \cdot C_4 B_4$	_	_	<b>€</b> 10	<b>€</b> 0. 5
9 4	N	O	C 0 ·	C (CH <sub>1</sub> ) <sub>1</sub>	$N - (CH_2)_1 - OC_2H_3$		€ 0, 5	<b>€10</b> 7	
9 1	N	O	CO	C ( C H <sub>3</sub> ) 2	$H - (CH_2)_1 - O - i$ .	€ 2.5	€ 0. 5	<b>≤</b> 1 0	<b>€</b> à 8

## 旗 3 袋 (統色)

$$CH_{\bullet} - C \longrightarrow R'$$

$$CH_{\bullet} - C \longrightarrow R'$$

$$CH_{\bullet} - C \longrightarrow R'$$

							ラットP 除 カ ン		犬小殷肉感染			
化合物		x	B	1	R1	R', R"	数少経口 投 楽 量 呵/kg	<b>域少局部</b> 的 機 度 (%)	数少燥口 投 楽 量 写/以	的	) 局部 機度 後)	
194	C H	o	co	co	- C H - C 2 H 4	2 , 4 - C i ,	_		< 1 0	-		
195	C H	0	c o	CU	n . C , H , 1	2,4-61,	<del>-</del>	-	<b>€</b> 1 D	€ a	5	
4 5	N	0	C B t	C H *	я . С з И т	4-01	1. 2 5	0.031	1.25	0.	1 2 5	
4 6	N	o	C B z	C H <sub>1</sub>	n . C a H 7	2-Br, 4-Cl	2 5	0.1.25	0.68	<b>≼</b> 0.	1 2 5	
4 7	C H	O	C Hz	C H <sub>1</sub>	# . C . H T	4 - P	_	0. 5	_	0.	8	

1	4 8 <i>N</i>	o	CH:	C H .	n.C.H.	2 C l	-	€ 0.1 8 5	2.5	0. 5
Ì	4 B N	0	C Hz	C H z	n.C. H.	4 — B T	-	0.1 2 5	2 5	0. 5

## 耶 Ⅱ 表 (続き)

$$\begin{array}{c|c}
C H_2 - C & & & \\
C H_2 - C & & & \\
C H_3 - C & & & \\
C H_4 - C & & & \\
C H_4 - C & & & \\
C H_4 - C & & & \\
C H_5 - C & & & \\
C H_7 - C & & & \\
C H_8 - C & & & \\
C$$

						タットにおける 腹カンジメ症 犬 小 胞 器 感 染					
化合物 Na	Q.	x	В	<i>A</i>	R¹	歳少経口 投 楽 量 マノは	最少局部 的 義 度 (%)	数少融口 投 柴 遠 可/kg	数少局部 的 機 度 (%)		
106	С В	0	C = 0	N-C + H +	C . H.	_	0. 5	2. 5	0. 2 5		
107	C B	0	C = 0	$N-n$ . $C_3$ $H_7$	# . C . H .	£ 2 5	0. 2 5	2.5	0. 5		
108	N	0	C = O	N C <sub>1</sub> H <sub>6</sub>	C , H ,	2. 5	<b>0.</b> 0 . <b>6</b>	1 0	0. 2 5		
109	N	0	<i>c</i> = 0	N-CH.	С Н .	2.5	Q 1	_	0.85		
110	C H	0	<b>C</b> = 0	$N-n$ . $C_4H_0$	п.С.Н.	. 2.5	0. 5	2.5	0. 5		

111 N O C	?=0 .	N- n . C <sub>1</sub> H <sub>7</sub>	n . C . H ,	2.5	0125 1	0	0.2 5
112 N O C	:=0 i	N-n.C.H.	n.C.H.	L 2 5	0.26	-	
118 CH U C	·=0 · /	N-CH <sub>a</sub>	C B .	L 2 5	0.5	5	0. 5

#### 第 3 表

ra は指示せぬ場合には水果である

					ラットに≱ける 頼カンジ <b>タ症</b> 犬小胞関態祭					
中阻体	Q	<i>x</i>	Z;	R*	数少級ロ 投 楽 量 マノロ	最少局部 的 級 近 (%)	最少経口 投 楽 量 呵/kg	最少局部 的 歲 度 (%)		
1 5 2	C H	o	o	CH <sub>2</sub>	1. 0	< 0. 5	< 1 0	≤ 0 2 5		
158	C H	0	o	C <sub>T</sub> H <sub>0</sub>	_		_	< 0. 5		
156	C H	<b>S</b> .	N H	CH <sub>5</sub>	2. 5	_	_	<del>-</del>		
1 5 8	C H	0	N H	CH <sub>a</sub>	2. 5	_	_			
154	N	v	O	C 1 H 1	2. 5	-	_	-		

			•	•	-			•
8	C H	o	<b>o</b> ·	C . H .	2.5	-	-	
1 5 5	N	o	<i>0</i>	C H <sub>s</sub>	< 0.63	< 0. 1 2 5	-	<b>€</b> 0. 5
1	N	o	0	C . H .	2.5	_	-	~ Q 5
1 5 9	N	o	N H	CH <sub>2</sub>	2.5	-		<b>≥ 0. 5</b>
160	<i>N</i> -	0	N H	C . H.		-	< 1 0	~ 0. 5
161	C H	o	NH	C + H s	2 5	_	5	_
157	C B	0	NH	п. С <sub>в</sub> И <sub>т</sub>	2. 5	< 0.1 2 5	~10	<b>€</b> 0.5
162	N	o	N H	ъ. С <sub>в</sub> И <sub>т</sub>	_	< 0.1 2 5	~ 5	<b>€</b> 0. 5
106	N	o	N H	(CH,O), CH-CH,		< 0. 5	< 1 0	· –
8 6	C H	U	$N-C_1H_5$	CH,CH,OH	-	<b>€ Q 5</b>	8	~ ₾ 5
8 7	N	o	$N-C_{\pi}H_{\pi}$	CH 1 CH 1 OH	-	~0185	~10	_
8 5	N	0	N-C H,	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-	<del></del> -	-	~ 0. 5
100	C H	o	N- m . C 4 H 0	CH, CH, OH	2.5	0. 2	1. 2	5 0.4
101	C H	<b>0</b> .	$N-n$ . $C_1B_T$	CH + CH + OH	-	0.2 5	5	0.28
8 8	N	0	$N-u$ . $C_{z}H_{T}$	CH <sub>1</sub> CH <sub>1</sub> OH	_ ·	0.0.1.8.5	. 5	- '
8 9	N	ø.	$N \rightarrow n$ . $C_A H_B$	C H 2 C H 2 O H	_	0. 2 5	1. 2	5 0.2 5

## 待周昭59-172486 (81)

90	<b>N</b>	0	N- 6. C . B .	CH <sub>t</sub> CH <sub>t</sub> OB		0. 2 5	1 0	-
9 1	N	<b>o</b> ·	N-CH (CH .) C.H.	CH & CH & OH	_	0.25	-	-
9 2	N	0	$N-i \cdot C_4 H_0$	C H 1 C H 2 O H	-	0. 1. 2. 5		-
9 8	N	<b>0</b> .	$N-i \cdot C_1 \cdot H_{11}$	CH <sub>1</sub> CH <sub>1</sub> OH	2 5	0.128	5	~0.5
9 4	N	U	N-C H <sub>2</sub> C H C <sub>2</sub> H <sub>3</sub>   C H <sub>3</sub>	CH <sub>1</sub> CH <sub>1</sub> OH	-	0.063	1 O	0. 2 5
9 5	N	0	$N-CH(C_BH_B)_{2}$	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	<del>-</del>	< 0. 8	-	~ a 5
9 8	N	o	$N-n$ , $C_BH_{i1}$	CH <sub>2</sub> CH <sub>1</sub> OH	2. 5	0.1 2 5	1. 2	5 0.2 5
9.6	N	0	$N-CH$ ( $CH_2$ ) $\pi$ . $C_2H_7$	C H z C H z O H	≥ 2 5	0.1 2 5	5	0.25
110	C H	s	$\mathcal{H} = CH (CH_b) C_TH_b$	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	. —	€ 0.1 2 5	5	~ 0.5
109	C H	5	N-C: H.	CH * CH * OH	2. 5	0.1 2 5	. L 8	5 0.25
112	C H	S	$N-4$ . $C_4B_7$	CH <sub>1</sub> CH <sub>2</sub> OH		0. L 2 5	2.5	-
118	CH	<b>s</b> -	N n . C . H ,	CH <sub>t</sub> CH <sub>t</sub> OH	-	< 0.1 2 5	£ 2. !	5 0.5
3	N	O	0	$C_{\bullet}H_{\bullet}$ $r_{a} = CH_{\bullet}$	-	-	- 10	0.5
111	C H	<b>s</b> .	N- i. C. H.	CH, CH, OH	~ 2 5	0. 5	5	≥ a s
115	N	s	$N-C_8B_8$	CH <sub>z</sub> CH <sub>z</sub> OH	> 2 5	0. 2 5	2.5	0.25

			•					
1 1 6	N	s	$N-CH(CH_0)C_2H_1$	CH a CH a OH	L 2 5	€0.185	8	~ 0. 5
1 1 7	C H	s	$N-n \cdot C_4 H_9$	C H 2 C H 2 O H	2.5	<b>≥</b> 0. 5	5	0.25
118	N	5	N- n . C , H ,	C H 2 C H 2 O H	<del>-</del>	0. 2 5	L 2 5	0.25
103	N	0	$N-C_{\tau}H_{\tau}$	CH, CH, OH	2.5	0. 5	_	_
120	C H	s	N - C H ,	C H 1 C H 2 O H	-	<b>€</b> 0. 5	_	_
121	N	s	$N-n \cdot C_B B_{11}$	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OB		€ 0. 1 2 5	2.5	-
2 3	C H	s	$N-n \cdot C_1 H_{11}$	CH <sub>t</sub> CH <sub>t</sub> OH		< 0.8	5	0. 5
2 4	N	s	N - C H .	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH		0.125	<b>≽ι</b> 0	> 0. 5
2 5	C H	s	$N-CH(C_BH_B)_2$	CH, CH, OH	_	> 0. 5	5	~ 0. 5
2 7	N	5	$N-CH\left(C_{2}H_{1}\right)_{2}$	C H , C H , O H	5	0.25	5	~ 0. 5
<b>2</b> 6	N	<b>s</b> .	$N-\pi$ . $C_4\dot{B}_0$	CH + CH + OH	< 1 0	0.2 5	< 1 0	< 0. 5
4 8	N	\$	$N-CH_{2}C_{4}H_{8}$	CH = CH (OCH =)2		Q. 5	1 0	0. 5
4 8	C H	S	$N-C_1H_1$	CH, CH (OCH,);	_	0. 5	2.5	0. 5
4 1	C H	s	N-CH <sub>8</sub>	C H & C H ( O C H & ) &		0. 5	2. 5	0.1.2
4 0	N	s	$N-C_{\pi}H_{\pi}$	(CH <sub>2</sub> ) tNBCtB;		Q 5	1 0	_
4 4	C H	5	$N-CH-C_1H_1$	CH <sub>2</sub> CH (OCH <sub>2</sub> ),	_	Q. 5	1 0	0.5
			CH,	·				

# 特開昭59-172486 (32)

145	Ņ	s	N-CH,	C H 2 C H ( O C H 1) 2		Q. B	2.5	0.5
146	N	s	N - C 2 H 5	CH = CH (OCH = ) =	2. 5	0.26	L 2 5	0.125
147	C H	s	$N-4.C_4H_7$	C H 2 C H ( O C H 2) 2	-	0. 5	-	0.5
149	N	s	N-i.CaHy	C H + C H ( O C H + ) +		0. 6	2. 5	0. 5
188	C H	s	$N-C_{\pm}H_{\pm}$	( C H t ) + O H	· <b>–</b>	-	2. 5	-
182	СH	U	N- i. C.H.	H.	_ `	0. 5	2 5	-
184	N	s	$N=i \cdot C_4H_4$	( C H = ) = O H	_	0. 5	1 0	0.5
1 3 5	C II	s	N-4.C4H.	( C H <sub>2</sub> ) , O H	2 5	_ `	1 0	-
181	N	v	$N=i \cdot C_3H_7$	<b>B</b>	2.5	≤ L 2 5	. € 2 5	0.5
179	СН	U	N-4.C4B.	H	· <b>-</b>	<b>€</b> a s	<b>€</b> 10	-
177	N	U	$N-i \cdot C_4 H_0$	н	_	€0.1 2 5	-	-
175	N	. 0	N-1.C, H11	Н	, <b>–</b>		-	€ 0.5
174	N	o	N - C H C z H ,	<i>R</i>	-	-	_	<b>€</b> 0. 5
1			CH.	٠,				,
173	C B	0	$N-\epsilon$ . $C_4H_{\bullet}$	<b>H</b>	2.5	-	. <b>–</b>	€ 0.5
172	СИ	0	N-a.C.H.	Ħ	-	-	-	€0.5
								-

111	C H	o	N-1.C4H11	H		< 2.5	-	<del>-</del>	< 0.5
169	C H	<b>o</b> ,	$N-(4-CH_1-C_4H_4)$	Ħ		· <b>-</b> -		< 1 0	-
ŀ									

特爾明59-172486 (33)

抗菌類及び抗パクテリア特性の観点においては、 本森明は解媒成いは関体、半固体もしくは液体の 希釈刺または担体の活性成分として式(1)、  $\{x1-\alpha-1\}$  の化合物、その収付加塩または その立体化学的異性体からなる価値ある根成物を 提供し、そして加えて、本発明はかかる化合物 (i)、(XB)またはその塩の抗菌類または抗 パクテリアの有効量の使用によつて、前頭または パクテリア増殖を防除する効果的な方法を提供す る。適当な担体との混合物において、単独でまた は他の治療的活性成分との配合物として、活性化 合物(1)または( X B - a - 1 )の何効量を含 んでなる抗隣額及び抗パクテリア組成物は投与の 進常経路に対して普通の製薬学的方法に従つて容 易に必進するととができる。好ましい組成物は投 与単位当り適当な担体との混合物として活性成分 の有効量を含んでなる役与単位形態である。単位

投媒量当りの活性成分の量は広範囲に変えることができるが、活性成分約1万至約500m、殊に約10万至約280mからなる投与単位が好ましい。

本発明の作別組成物を製像するために、活性成分として塩塩または酸付加塩型における特定の化合物またはその複数の数質剤的有効量を奨減学的に許容し得る担体との十分な為混合物として配合する。との担体は投与に設まれる調製物の形態に応じて、覆々な形態をとることができる。これらの媒剤組成物は好ましくは経口、肛門部または卵経腸的住射に適する一体となつた投棄量が温度する際に、舒通の製薬学的媒質、例えば懸滑液、シロップ、エリキシル及び解散の如き経口用液体解製物の場合には、水、グリコール、油、アルコール等1 物剤、丸剤、カプセル剤及び製剤の場合に

は固体の担体、例えば最易、糖、カオリン、翻滑別、結合剤、崩壊剤等のいずれかを用いることができる。投与の容易さの埋由により、規則でありないです。 の場合、明らかに固体の製薬学的担体を用いる。 非経口用組成物に対しては、担体は通常、少なの成分、例えば塩水溶液、グルコース溶液の混合物からなる投資を設定することができ、なの場合、強性の製造することができ、この場合、適当な液体担体、緩慢剤等を用いることができる。 水性 組成物を製造するとができ、この場合、適当な液体担体、緩慢剤等を用いることができる。 水性 組成物を製造する などができ、この場合、適当な液体担体、緩慢剤等を用いることができる。 水性 組成物を製造する などができ、方の機管のが大きいたがにより

投与の容易さ及び投棄量の均一性のために、投 与単位形態において上記の裏側組成物を胸製物化 するととが呼ば有利である。本明細書及び忝付の 特許請求の範囲に用いた如き投与単位形態とは一 体となつた投裏量として適する物域的に分離した 単位を示し、各単位は必要な凝集学的担体との配 台物として、所謂の治療効果を生じるように針算 された活性成分のあらかじめみめられた値を含有 する。かかる投与単位形態の例は錠剤(刻み目を つけたまたは破棄された錠剤も含む)、カプセル 刷、丸剤、粉剤包装、ウェーハー、往射溶液また は感滴液、茶さじ一杯分、大さじ一杯分等、及び その分けた倍量である。投与単位当りの活性成分 の量は約0.85両乃至約100両、好ましくは約0.85両空約20両である。

次の調製物は本発明に従い、動物及び人間の患者に全身的または局部的投与に適する投与単位形態における臨カンジア症の処置に対する代表的な 組成物を例証するものである。

## 特開昭59-172486(34)

- 経口用ドロ<u>ツブ</u>: 1 配当りシス・1 - プチル・8 8-[4-[4-[4-[2-12,4-2] アゾル・1・イルメチルリ・1 、3 - ジオキソラ ン・4-イル〕メトキシ〕フエニル〕~1-ピペ ラジニル〕フエニル〕 - 8,4-イミメゾリジン ジオン(イ・【・)10号からなる経口用ドロッ プを次の組成物から調製した。

A. I.	٠.;	5	0	0,	8	
2~ヒドロキシアロパナン酸				Q.	5	B
ナトリウムサンカリン	1	7	5	0	8	
ココア風味剤				2	5	e
精製水				2	5	B
ポリエチレングリコール、50% にするために		+	分	Ż	量	

A. I. & 80~80 CT2 - ヒドロキシプロ ペノン順及びポリエテレングリコール 1.5 4 紀数

4-ヒドロキシ安息皆俄メチル 4 - ヒトロキシ安息香酸プロピル 4 8 住射用水、808にするために 十分在景 4~ヒドロキシ安息香酸メチル及びプロピルを

排贈している往射用水約10gに溶解した。約 50℃に冷却後、攪拌しながら2.3~ジヒドロ キシブタンジオイン酸、その後にA.Ⅰ.を加え た。との俗族を電器に冷却し、204にするため に十分な量の注射用水を補足した。この榕放を炉 過によつて軟體し(U.S.P.XVI p.81) そして流当な容器に充塡した。

経口用格核: 茶さじ一杯(5g)当りシス-1 -[4-[4-[4-[[8-(2,4-0]0 ロフエニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリア ブル・1・イルメチル)・1,3・ジオ中ソラン - 4 - イル】メトキシ】フエニル】 - 1 - ピペラ .ジニル〕フエニル〕- 8 - ナロピル - 2 - イミメ

. 解した。 80~40℃に冷却後、ポリエテレング リコール358を加え、この混合物を十分に撹拌 した。次に精製水258中のナトリウムサツカリ ンの密弦を加え、攪拌しながらココア風味剤及び 50 まにするために十分な量のポリエチレングリ コールを加えた。生じた俗被を満当な容器に充填 した。

注射器液: 1 🖬 🖹 リンス・1 - [ 4 - [ 4 -〔4‐〔(2‐(2,4‐ジクロロフエニル)‐ 2-(18-1,2,4-トリアゾル-1-イル メテル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)メ トキシ】フエニル】・1・ピペラジニル】フエニ ルコ・8 - プロピル・2 - イミメゾリジノン 2 甲 からなる非鰻口溶液20gを次の組成物から講製 した。

 $A \cdot I \cdot$ 40 8 8,8~ジヒドロキシブタンジオイン酸808

ゾリジノンB PPからなる経口用格板 2 0 1 を次の 組成物から調製した。

A - I	208
2,8-ジヒドロキシブタンジオイ	ン級109
ナトリクムサツカリン	4 0 8
1 . 2 . 8 - プロペントリオール	1 2 4
ソルピトール10%軽被	3 4
4 ~ヒドロキシ安息容破メチル	9 8
4 - ヒドロキシ安息香煙プロピル	1 <i>9</i>
きいちどエツセンス	2 m2
すぐりエツセンス	2 as
精製水、204にするために	十分な量

4 - ヒドロキシ安息者吸メナル及びプロビルを **沸騰している精製水 4 卒 8 に俗解した。との榕**骸 3 8 にまず2 , 3 - ジヒドロキシブタンジオイン 峻、その後にオ・I」を整懈した。後者の溶液を 前者の帝被の残りの部分と合故し、これに1,2

・8-プロパントリオール及びソルビトール移放を加えた。ナトリウムサツカリンを水 0.5 g K 形 解し、きいちご及びすぐりエッセンスを加えた。 使者の啓放を前者の格液と合根し、20 g K するために十分な量の水を加え、生じた格液を適当な容器に充填した。

フイル - 被領した錠剤: 活性成分として各々
10 町のシス・1・ブテル・3・〔4・〔4・
〔4・〔〔2・〔2,4・ジクロロフエニル〕・
2・〔1 H・1,2,4・トリアゾル・1・イル
メテル〕・1,3・ジオキソン・4・イル〕メト
キシ〕フエニル〕・1・ピペラジニル〕フエニル〕・2,4・イミダゾリジンジオンを含む10,000

個の圧縮した錠剤を次の組成物から製造した。

錠剤末:

A .	I .	~		1	0 .0	8

ラクトース 5.7 0 g

## 穀剤芯の製造:

A・I・、ラクトース及び戦勢の混合物を十分 に低合し、その様に水約200世中のドブンル候 酸ナトリウム及びポリピニルピロリドンの影液で 場らせた。この碰つた粉末をふるいに破し、乾燥 し、内びふるいに通した。次に破結晶セルロース 及び水素脈加した植物油を加えた。全体を十分に 能合し、そして圧縮して鏡剤にした。

## 被模:

変性エタノール?5 配中のメチルセルロースの 溶液にジクロロメタン180 配中のエチルセルロ ースの溶液を加えた。次にジクロロメタン?5 配 及び1,2,3 - プロペントリオールを加えた。 ポリエテレングリコールを溶破し、ジクロロメタ ン ₹ 5 配に将解した。後者の軽液を的者の溶液に 加え、次にオクタデカノン酸マグネシウム、ポリ ピコルピロリドン及び掛線した色素脆傷液を加え、

<b>股份</b>	2	0	0	8
ポリピニルピロリドン (コリドン(Kollidon)K		1 9		-
敬結晶性セルロース 【アピセル(Avicel)】	1	0	0	9
ドデシル硫酸ナトリウム			5	g
水業脈加した植物油 (ステロテックス(Stero		. 1 . #		

## 被镊:

## 全体を均質化した。

かくして得られた混合物によつて錠剤を適当な 装備で被優した。

坐察: 各々3 町のシス-1・プチル・3・
〔4・〔4・〔4・〔4・〔2・(2・4・ジクロロフエニル)・2・(1 H・1・2・4・トリアゾール・1・イルメチル)・1・3・ジオキンラン・4・イル】メトキシ]フエニル〕・1・ピペラジニル】フエニル〕・2・4・イミダゾリジンンジオンを含む100個の坐楽を次の組成物から製造した。

5 5 5 〕、8 0 0 g 化 する ために 十分 な世

A、I・をポリエテレングリコール400中の 2、3・ジヒドロキシブタンジオイン酸の溶液に 溶解した。被歯活性例及びトリグリセリドを共に 溶験した。被者の混合物を動者の溶液と十分に混 合した。かくして得られた混合物を37~38℃ の強度で硬に注ぎ、坐裏に成形した。

式(1)または(XB-a-1)の化合物の段 簡別の観点において、本発明は式(1)、(XB -a-1)、その製剤上許容し得る酸付加塩また はその立体化学的異性体型の殺害剤的に有効量を 金身的または局部的に投与することによる、最額 及び/またはパクテリアに起因する病気にかかつ ている定型動物における該関類及びパクテリアの 発育の抑制及び/または除去方法を提供すること が明白である。

以下の実施例は説明するためのものであり、本名

- 1 , 5 - ジェキソラン・4 - イルメトキシ]フ エニル] - 1 - ピペラジニル]フエユル]カルパ ミン嬢フエニル 4 9部(86%)を得た:酸点 2081℃(i)。

また同様の方法で次のものを製造した:
シス-〔4-〔4-〔4-〔2-(2,4-ジクロロフエニル]-2-〔18-イミダブル-1イルメサル]-1,3-ジオキソラン-4-イルメトキン]フエニル-1-ピペラジニル]フエニル]カルペミン嬢フエニル; 綾点1988℃(3); シス-〔4-〔4-〔18-1,2,4-ドリアゾル-1-イルメテル]-1,3-ジオキソラン-4-イル]メトキン]フエニル]カルペミン様、1-ピペラジェル]カルペミン様、フエニル: 酸点1688℃(3); 及びシス-〔4-クロロ

明の範囲を限定するものではない。特紀せぬ限り、 全ての部は重量部である。 単 前 - 例

## A、中間体の製造

#### 実施例 1

フエニル | - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾ ル - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - ジオキソラン -4 - イル)メトキシ]フエニル] - 1 - ピペラジ ニル]フエニル]カルペミン使フエニル:触点 2 1 5 5 ℃(4)。

## 実施例 2

二機化炭素126部、N,N'-メタンテトライルピス[シクロヘキサンアミン] 21部及びピリシン80部の機律され且つ冷却(氷浴)された混合物にシス-4-[4-[2-(2-(2-4))-2-4] -1-イルメテル)-1,3-ジオキソラン-4-イルメトキシ]フエニル]-1-ピパラシニル] ペンセンアミン 68部を加え、境津をまず氷谷中で冷却しながら 2時間、 次に協認で1時間続けた。2,2'-オキシピスプロピン 42部を加え、生成物を結晶させた。このものを抑別し、シリカゲ

ル上で解離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(89:1容量部)の混合物を用いて炉渦によつて精製した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。機械を 4 - メテル・2 - ペンタノンから結晶させ、シス・1 - 〔4 - 〔〔2 - (2 , 4 - ジクロロフエニル) - 2 - (1 ガーイミダンル・1 - イルメテル) - 1 , 3 - ジオギンラン・4 - イル】メトギン】フエニル】・4 - (4 - インチオンアナトフエニル) ピペラジン 38部(61%)を得た;1654で(5)。

また同様の方法で次のものを製造した: シス-1-〔4-〔〔2-(2,4-ジタロロフ エニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル -1-イルメテル)-1,3-ジオキソラン-4 -イル〕メトキシ〕フエニル〕-4-(4-イソ チオンアナトフエニル)ピペラジン: 融点1491 で物。

# °C (9) :

1 - プチル・8 - (4 - ニトロフエニル) - 2 -イミダンリジノン:触点1 3 C O C (1 O) ;及び

1~(4~ニトロフエエル) - 3 - プロピル - 2 - イミダゾリジノン:融点1282℃(11)。 実施例 4

2-[(4-アミノフェニル)アミノ] 節環エテル塩操塩27部、酢酸解水物 1.1部、炭酸水条ナトリウム0.98部、ジクロロメタン65部及び水50部の協合物を富額で30分間境枠した。有機相を分離し、水で洗浄し、炉通し、そして蒸発させた。残骸を4-メテル-2-ペンタノン及び2,2'-オキンピスプロペンの協合物から結晶させ、3-[[4-(アセテルアミノ)フェニル]アミノ] 酢酸エテル1.9部(58%)を得た、酸点1.1.95℃(1.2)。

#### 夹施例 8

1 - (4 - エトロフエニル) - 2 - イミダンリ ジノン21部、ヨードメダン16部、水酸化カリ クム10部及びジメテルスルホギンド200部の 協合物を富温で3時間慢痒した。更にヨードメダ ン16部及び水酸化カリウム10部を加えた。慢 痒を一夜続けた。反応協合物化水300部を加え、 金体を慢搾した。沈暖した生成物を抑別し、4 -メテル・2 - ペンダノンから結晶させ、1 - メテル・3 - (4 - エトロフエニル) - 2 - イミダン リジノン165部(74%)を得た:磁点2141 - 2155で(7)。

また同様の方法で次のものを製造した:
1 - エテル・3 - (4 - ニトロフエニル) - 2 イミダゾリジノン:融点1 7 5.2 ℃(6):
1 - (1 - メテルエテル) - 3 - (4 - ニトロフエニル) - 3 - イミダゾリジノン:酸点1 6 L 7

# 吳飾例 5

2-[[4-(アセチルアミノ)フエニル]酢酸エチル28部、1-イソシアナトブタン20部、N、N・ジメチル-4-ピリジンアミン2部及びトリクロロメタン300部の混合物を撹拌し、そして48時間虚流させた。反応混合物を蒸発させ、機渣をジメチルペンセン180部中で8時間撹拌し且つ還流させた。冷却後、沈酸した生成物を抑別し、2-プロペノールで洗浄し、N-(4-(3-ブチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)フエニル]アセトアミド265部(88%)を得た:酸点1928で(13)。

また問様の方法で次のものを製造した:
N-[4-(3-メテル-2,4-ジオキソ-1
-イミダゾリジニル)フエニル]アセトアミド:
融点2627℃(14):
N-[4-[3-(1-メテルエテル)-2,4

持衛昭59-172486 (38)

- ジオキソ・1 - イミダリジュル]フエニル]ア セトアミド:鹹点215℃(15):

N-[4-(3-エテル-2,4-ジオキソ-1 -イミダンリジニル)フエニル]アセトアミド: 触点250.5℃(16);

及びN - 〔4 - 〔2 , 4 - ジオキソ - 3 - プロピル - 1 - イミダンリジニル)フエニル〕アセトアミド:顧点2128℃(17)。

#### 奖施例 6

1-エテル・3-(4-エトロフエエル)-2
-イミダゾリジノン12版、エタノール中のテオフエンの4%格板1部及びメタノール200部の 係合物を木炭に担持させた10%パラジウム触媒 8部と共に常圧及び重観で水素が加した。計算量の水素を吸収した後、触媒を評別し、炉板を蒸発させた。残骸を2,2/-オキシピスプロパンか ら結晶させた。生成物を戸別し、乾燥し、1-

合物に善解した。春夜を散散水素ナトリウム落液で中和し、生成物をトリクロロメタンで抽出した。 抽出液を乾燥し、炉通し、そして蒸発させ、1 -(4-アミノフエニル)-3-アロビル-2,4 -イミメゾリジンジオン15部(90%)を得た: 植点1332℃(23)。

また何様の方法で次のものを契治した: 1 - (4 - アミノフエエル) - 3 - (1 - メテル エテル) - 2 , 4 - イミダブリジンジオン:触点 1094℃(24):

1 - ( 4 - アミノフエニル ) - 3 - メテル - 2 。 4 - イミタソリジンジオン: 触点 2 0 1.5℃ ( 2 5 ) :

1 - (4-アミノフエニル) - 3 - エチル - 2 。 4 - イミタゾリジンジオン:酸点149.3℃ (26):及び

1 - [ 4 - アミノフエニル ] - 8 - プチル - 2 ,

(4-アミノフエニル) - 3-エテル・8-イミ メソリジノン(18)9.6部(93%)を得た。

また同様の方法で次のものを製造した。

1 - (4 - アミノフエニル) - 3 - (1 -メテル エテル) - 2 - イミダゾリジノン(1 8): 1 - (4 - アミノフエニル) - 3 - プチル - 2 -イミダゾリジノン(2 0 );

1 - (4 - アミノフエエル) - 3 - プロピル - 8 - イミタゾリジノン(21):及び 1 - (4 - アミノフエユル) - 3 - メチル - 2 -イミタゾリジノン(28)。

# 吳越例 7

N-(4-(2,4-ジオキソ-8-プロピル -1-イミタゾリジェル)フェニル)アセトアミ ド195部及び農塩線480部の協合物を5時間 境坪し且つ環境させた。との反応協合物を冷却し、 沈殿した生成物をが剝し、メタノール及び水の偽

4 - イミタグリジンジオン:磁点 1 1 6 8 ℃ (8 T)。

# 美始例 8

N・N・ピス(2・クロロエチル)・4・メトキシペンセンアミン1 8.5 部、1・(4・アミノフエコル)・8・メテル・2・イミダンリジノン1 2.5 部、炭酸水栗ナトリウム 1 1 部及び1・ブタノール2 4 0 部の混合物を 3 4 時間撹拌し且つ 悪硫させた。冷却後、水100 部を加え、全体を撹拌した。辻厳した生成物を炉別し、水及び1・ブタノールで洗浄し、1・(4・(4・メトキシフエニル)・1・ピペラジニル〕フエニル〕・3・メチル・3・イミダンリジノン17.5 部(73%)を待た、触点 8 4 0.9・2 4 1.0 で(28)

また同様の方法で次のものを製造した: 1 - (4 - (4 - メトキシフエニル) - 1ピペラジェル】フエニル】 - 8 - (1 - メチルエ チル) - 2 , 4 - イミダゾリジンジオン:磁点 21 4 2℃ (2 9) :

8 - エチル・1 - [ 4 - [ 4 - ( 4 - メトキシフエエル ) - 1 - ピペラジニル]フエユル] - 8 。
4 - イミダゾリジンジオン:概点 2 2 8 0 ℃
(80):

8 - ブチル・1 - 〔4 - 〔4 - 〔4 - メトキシフ エニル) - 1 - ピペラジニル〕フエニル〕 - 2 , 4 - イミタゾリジンジオン:2 0 & 7 ℃(8 1): 1 - 〔4 - 〔4 - 〔4 - メトキシフエニル〕 - 1 - ピペラジニル〕フエニル〕 - 3 - メテル・2 , 4 - イミタゾリジンジルン:破点2 5 & 7 ℃ (8 2):

1 - (4 - (4 - (4 - メトキシフエニル) - 1- ピペラジニル ] フエニル ] - 3 - プロピル - 24 - イミダンリジンジオン | 酸点 8 0 G 8 ℃

ピペラジニル】フエニル】カルペミン微フエニル 5部、〔1(1・メデルエチル〕アミノ〕酢喋エ チル8個、N,N-ジメナル・4 - ピリミジン丁 ・ミン1物及び1,4・ジオキサン100部の混合 物を一夜攪拌し且つ最流させた。この温密液を水 で飽和させ、そして放冷した。との軽減を水に住 ぎ、トリクロロメタンで抽出した。抽出版を水で 洗浄し、乾燥し、炉過し、そして蒸発させた。残 彼をシリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメ タン及びメタノール(98:2段 量部)の混合物 を用いて、伊通によつて精製した。伊赦を蒸発さ せ、残骸をメチルペンセンから結晶させ、8~ [ 4 ~ [ 4 ~ ( 4 ~ メトヤシフエニル) ~ 1 ~ ピ ペラジニル〕フェニル〕 - 1 - (1 - メテルエテ ル) - 8 . 4 - イミタゾリジンジオン 3.7 邸 (73%)を得た:触点1937℃(88)。

`【4‐〔4‐(4‐メトキシフエニル)‐1‐

1 - エチル - 3 - 〔4 - 〔4 - (4 - メトキシフ エニル) - 1 - ピペラジニル〕フエニル〕 - 2 -イミダゾリジンジオン:搬点 2 4 6 3 ℃(3 4); 1 - 〔4 - 〔4 - (4 - メトキシフエニル) - 1 - ピペラジニル〕フエニル〕 - 3 - (1 - メチル エチル) - 2 - イミダゾリジノン; 2 3 4 5 ℃。 (3 5); 1 - ブチル - 3 - 〔4 - 〔4 - (4 - メトキシフ エニル) - 1 - ピペラジニル〕フエニル〕 - 2 -

1 - (4 - (4 - (4 - メトキシフエニル) - 1
- ピペラジェル)フエニル) - 8 - ブロピル - 2
- イミメゾリジノン:触点2520℃(87)。 実施的 9

イミメゾリジノン:触点2404℃(36):及

[4・[4・44・メトキシフエルル)・1 -

ピペラジェル]フェニル]カルパミン酸フェニル 2 4部、エテルド・ブテルクリンン1 5 9部、 N . N - ジメテル・4 - ピリジンアミン 8 部及び1 , 4 - ジオキサン 2 0 0 部の通合物を一夜捜控し 且つ遺焼させた。次に水を加え、健伴をしばらく 続けた。反応混合物を冷却し、水に住ぎ、全体を 健伴した。比峻した生成物を評別し、水で洗浄し、トリクロロメタン1 5 0 部に溶解した。この熔被 をシリカゲル 3 部と共に 3 0 分間健伴した。シリカゲルを評別し、戸液を蒸発させた。 残液をブタノールから結晶させた。 生成物を評別し、真型下にて 8 0 ℃で乾燥し、1 - ブテル・3 - [4 - [4 - (メトキシフェニル] - 1 - ピペラジェル ]フェニル ] - 2 , 4 - イミメソリシンシオン 2 3 部を得た;酸点 1 8 2 7 ℃ (3 9 )。

**美施**例 10

75

1・(4~イソテオシアナトフエニル) -・4 -

特爾昭59-172486 (40)

(4-メトキシフエニル)ピペラジン15部、2,2-ジメトキシーN-メテルエタンアミン&5 部及びジクロロエタン195部の協合物を室園で1時間慢伴した。この反応混合物を蒸発させ、残 を 4-メテル - 8-ペンタノン中で砕解した。 生成物を戸別し、乾燥し、N-(2,2-ジメトキシエテル)-N-(4-[4-(4-メトキシフエニル)-1-ピペラジニル]フエニル]-N-メテルチオウレア1&4部(85%)を将た;15&0℃(40)。

また同様な方法で次のものを製造した:
N-(8,8-ジメトキシエテル)-N-エテル
-N'-[4-[4-(4-メトキシフエニル)
-1-ピペラジュル]フエニル]チオウレア
(41):

N - (8,2-ジメトキシエテル) - N' - (4 - [4 - (4 - メトキシフエエル) - 1 - ピペラ

b . 水中の 6 8 % 具化水素酸溶液 7 5 部に少量の 亜硫酸水梁ナトリウムを加えた。次に₹・プチル - N - (8‐ヒドロキシプロピル) - N - 〔4‐ 〔4‐(4‐メトキシフエニル)‐1‐ピペラジ ニル]フェニル]ナオクレア L ? 郡を加えた。金 体を 8 時間撹拌し且つ激焼させた。 反応混合物を 蒸発させた。独弦をメタノール及び水の混合物に **指揮した。との器故を炭腺水素ナトリウム酔液で** 中和した。生成物をジクロロメタンで抽出した。 柏出椒を水で洗浄し、乾燥し、戸過し、そして蒸 発させた。残液をシリカケル上で、溶離剤として トリクロロメタン及びメタノール(98:8容量 部)の低合物を用いて、カラムクロマトグラフィ 一によつて特視した。純フラクションを摘集し、 榕龍剤を蒸発させた。残骸を8~プロペノールか ら結晶させた。生成物を抑刈し、乾燥し、4 ~ [4-[4-[(8-プナルテトラヒドロ・1,

ジェル】フェニル】 - N - (1 - メテルエテル) ナオウレT 1 随点 1 8 8 7 ℃ (4 2 ) : 及び N - (2 , 2 - ジメトキシエテル) - N' - [4 - [4 - (4 - メトキシフエニル) - 1 - ピペラ ジェル】フェニル】 - N - (1 - メテルアロピル) ナオウレア:酸点 1 4 0 ℃ (4 3 )。

#### 実施例 11

a:1-(4-イソテオシアナトフエニル)-4
-(4-メトキシフエニル)ピペラジン10部、
3-(プテルアミノ)-1-プロパノール63部
及びジクロロメタン130部の混合物を富恕で3
時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、残骸を2
-プロパノール中で併解した。生成物を戸別し、
N-プテル・N-(3-ヒドロキシプロピル)N'-[4-[4-(4-メトキシフエニル)1-ピペラジェル]フエニル]テオウレア127
都(08%)を得た、離点1580で(44)。

3 - ナナジン・2 - イリデン)アミノ ] フエニル ] - 1 - ピペラジニル ] フエノール C 6 部 ( 3 8 % ) を得た:触点 1 4 & 0 ℃ ( 4 5 )。

# 突施例 12

1-〔4-〔4-〔4-√4トキシフエニル〕1-ピペラジニル〕フエニル〕-3-プロピルー
2-4ミメゾリジノン『部及び48%臭化水素酸

密放225部の混合物を5時間捷伴し且つ羞漉させた。冷却後、沈殿した生成物を戸別し、2-プロペノールで洗浄し、メダノール及び水の混合物
に潜解した。との感被を炭酸水素ナトリウム糖液で中和した。生成物をトリクロコメタンで抽出した。独強をジクロコメタン中で砕解した。生成物を戸別し、乾燥し、1-〔4-〔4-〔4-ヒドロキシフエニル〕-1-ピペラジニル〕フエニル〕3-プロピル-2-4ミダゾリジノン(46〕6

# · 特爾昭59~172486 (41)

弼(89%)を将た。

また同様の方法で次のものを製造した:
1-エテル-8-[4-[4-ヒドロギンフエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-2-イミ
ピゾリジノン:酸点+300℃(分解)(47):
1-ブテル-3-[4-[4-[4-ヒドロギン
フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-2
-イミピゾリジノン:酸点217.5℃(48):
1-[4-[4-(4-ヒドロギンフエニル]1-ピペラジニル]フエニル]3-(1-メテルエテル)-2-イミピゾリジノン:酸点250.0℃(49):
1-ブテル-3-[4-[4-(4-ヒドロギン

フェエル) - 1 - ピペラジニル] フェニル] - 8 , 4 - イミダゾリジンジオン(5 0); 8 - [ 4 - [ 4 - ( 4 - ヒドロキシフエニル) -1 - ピペラジェル] フェエル] - 1 - (1 - メテ ルエチル) - 2 , 4 - イミダゾリジンジオン:酸 点 2 4 4 1 °C( 5 1 );

1 - ( 4 - ( 4 - ( 4 - ヒドロキシフェニル) -1 - ピペラジニル]フエニル] - 8 - プロピル -2 , 4 - イミダゾリジンジオン:触点2109℃ ( 5 2 ) ;

1 - [4 - [4 - (4 - ヒドロキシフエニル) -1 - ピペラジニル]フエニル] - 3 - (1 - メチ ルエテル) - 2 , 4 - イミダンリジンジオン:融 点 2 4 9 ℃ (5 3 );

8 - エテル - 1 - [ 4 - [ 4 - ( 4 - ヒドロキシフエニル) - 1 - ピペラジニル]フエニル] - 2
, 4 - イミダゾリジンジオン: 触点 2 8 7. 1 ℃
( 5 4 );

3 - ブテル・1 - 〔4 - 〔4 - 〔4 - ヒドロキシフエニル〕 - 1 - ピペラジニル〕フエニル〕 - 2 , 4 - イミダグリジンジオン:酸点:1 2 2 °C

(55);

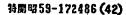
1 - 〔4 - 〔4 - 〔4 - ヒドロキシフエニル〕 1 - ピペラジニル〕フエニル〕 - 3 - メテル - 2
, 4 - イミダゾリジンジオン(5 6);及び
1 - 〔4 - 〔4 - 〔4 - ヒドロキシフエニル〕 1 - ピペラジニル〕フエニル〕 - 3 - メテル - 2
- イミダゾリジノン(5 1)。

# **柴施例 18**

ガス状臭化水素を水中の48%臭化水素酸の冷 糖被150部に吹き込んだ。N-{2.2-ジメ トキシエチル}-N'-{4-{4-メト キシフエニル}-1-ピペラジコル}フエニル} -N-{1-メテルエチル}チオウレア183部 を加え、全体をまず監視で1時間、次に優加下で 3時間複拌した。一夜冷却した後、优殿した生成 物を炉別し、2-プロパノールで洗浄し、メタノ ール及び水の混合物に格解した。との路核を炭酸 水素ナトリウム整核で中和した。生成物をジクロロメタンで抽出した。他出被を乾燥し、加過し、そして蒸発させた。残液をメタノール中で沸腾させた。冷却後、生成物を沪別し、シリカゲル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(98:2容量部)の混合物を用いてカラムクロマトグラフィーによつて精製した。純フラクションを捕染し、溶離剤をせた。生成物を戸別し、そして乾燥し、4‐〔4‐〔〔3‐(1・メチルエテル)・2‐〔3月〕・チブゾルイリデン〕アミノ〕フェニル〕・1・ピペラシニル〕フェノール105部(68%)を得た:磁点2157℃(58)。

# 突施例 14.

ガス状臭化水素を水中の48%臭化水素酸溶液 150部及び亜硫酸ナトリウム1部の境件された



退合物に吹き込んだ。N-(2,2-ジメトキシ エチルール・じょ・じょ・しょ・メトキシフエニ ルト・1 - ピペリジニル】フエニル】 - N - メナ ルチオウレア165部を加え、金体を8時間境枠 し且つ遺焼させた。冷却後、沈殿した生成物を炉 別し、2・プロペノールで洗券し、メタノール及 び水の協合物に溶解した。この格液を炭酸水素ナ トリウムで処理した。生成物をジクロロメダンで 抽出した。沈殿した生成物を炉別し、シリカゲル 上で、襁褓剤としてトリクロロメタン及びメタノ ール(98:2谷徽部)の混合物を用いて、カラ ムクロマトグラフイーによつて精製した。純フラ クションを捕集し、格雕纲を蒸発させた。残瘡を トリクロ=メタン中で砕解した。生成物を伊剿し、 乾燥し、4-[4-[4-[(8-メチル-2 (34) - ナアゾルイリデン)アミノ〕フエニル〕 - 1 - ピペラジニル]フエノール 6 私(44%)

せた同様の方法で次のものを製造した: 4 - [ 4 - [ 4 - [ ( 8 - エチル - 2 ( 8 H ) - チアゾルイリデン) アミノ]フエニル] - 1 - ピ

ペラジニル】フエノール;触点1986℃(60);

4 - [4 - [4 - [[8 - (1 - メテルアロピル]
- 2 (8日) テアゾルイリデン] アミノ]フエニル] - 1 - ピペラジェル]フエノール 1 酸点 160
で(61)。

# 突施例 15.

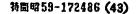
及15

1-([2-(8-ブロモ・4-クロロフエニル)-1,8-ジオキソラン・2-イル)メテル]
-18-1,8-4-トリアゾール456部及び
磯塩酸1584部の混合物を4時間洗拌し且つ環
流させた。全体を50%水酸化ナトリウム番級で
処理した。しばらく浸拌した後、沈殿した生成物

「を炉別し、水で洗浄し、別にして催いた。炉液 をまず4-メチル-2-ペンダノンで2回、次に トリクロロメタンで8回油出した。4-メチル・ 2 - ペンタノン層を乾燥し、炉過し、そして蒸発 させた。股後を2・プロパノールと共に境搾した。 沈殿した生成物Ⅱを炉別し、別にして減いた。ト リクロロメタン離を乾燥し、炉過し、そして蒸発 させた。機廠を2・プロパノール中で境伴した。 **沈殿した生成物を戸別し、別にして戦いた生成物** 1及び生成物 8 と共化、シリカケル上で、溶離剤 としてジクロロメタン、エタノール及び水酸化する ンモニウム (9 & 5 : 1 : 0.5 容量部) の混合物 を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて理 裂した。純フラクションを捕集し、商解剤を蒸発 させた。残液を 2 , 2 '- オキシピスプロペン及 び2・プロペノールから結晶させた。生成物を俨 別し、乾燥し、1‐(2‐ブロモ‐ 4.‐クロロフ

エエル) - 2 - (1 ガ - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 1 - イル) エタノン (6 2 ) 1 7 部を得た。 実施例 16

1,2,8-プロペントリオール30部、1-(2-プロモ・4-クロロフエエル)-2-(1 H-1,2,4-トリアゾール・1-イル)エタノン25部、メタンスルホン酸296部及びペンセン180部の場合物を5時間撹拌し且つ環境させた。全体を宝怪で一夜撹拌した。この反応混合物を炭吸水米ナトリウム溶液に満下した。生成物を火火を大きないで、が繰し、が緩し、が緩し、そして蒸発させた。残後をシリカゲル上で、料解別としてトリクロロトタン、ヘキサン及びメタノール(46:46:8壁はハー(4PLC)によつて精鋭した。純フラクションを捕集し、軽離剤を蒸発させ、シス・2-



(2-プロモ・4-クロロフエニル) - 2-(1
 H-1,2,4-トリアゾール、1-イルメテル)
 -1,8-ジオキソラン・4-メタノール13部
 (43%)を得た: 離点150℃(63)。

また同様の方法で次のものを必盗した:

残骸として(シス+トランス)~8-(4-ブロ モフエニル)-8-(1H-1,2,4-トリア ゾル-1-イルメチル)-1,8-ジオキソラン -4-メタノール(64);

残液としてシス-2-(4-クロロフエニル)-2-(1B-1,2,4-トリアゾル-1-イル メテル-1,8-ジオキソラン-4-メタノール (85)。

#### 表施例 17

( シス+トランス ) - 2 - ( 2 - クロロフエニル ) - 2 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 1 - イルメチル ) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - メ

- 4 - メタノールペンゾエート(エステル) (66)19部(38%)を得た。

また同様の方法で次のものを製造した;

シス-2-(4-プロモフエニル)-2-(1H
-1,2,4-トリアゾル-1-イルメテル)1,3-ジオ中ソラン-4-メタノールペンゾエ
ート(エステル)(67)。

# · 実施例 18

シス・2・(2・クロロフエニル)・3・(1 H・1,3・4・トリアゾル・1・イルメテル)
・1,3・ジオキソラン・4・メタノールペンゾ
エート(エステル)17部、50%水酸化ナトリ
ウム解散35部、水150部及び1,4・ジオキ
サン300部の混合物を30分間境件し且つ環境
させた。冷却後、反応集合物を水に注いだ。生成
抽出板を水で洗浄し、乾燥し、炉遇し、七して蒸発させた。
物をメテルベンセンで抽出した。残渣を2・2/
・オキシピスプロペン中で砕解した。生成物を炉

タノール87部、ピリジン500部及びジクロロ メタン650部の攪拌された瓜合物に20℃以下 の温度で塩化ペンゾイル87部を成下した。痰加 **終了後、境件を塩塩で 8 時間続けた。反応進合物** を水に注ぎ、この格液を炭酸水浆ナトリクムで処 难した。生成物をトリクロロメタンで抽出した。 抽出被を水で洗浄し、乾燥し、戸過し、そして蒸 蒸させた。機能をシリカケル上で、溶離剤として まずヘキサン、トリクロロメタン及びメタノール 〔60:88;2容量部)の混合物、次にヘギサ ン、トリクロロメタン及びメタノール(98:5 : L5容量部)の混合物を用いて、カラムクロャ トグラフィー(HPLC)によつて2回棺殺した。 純フラクション(シス・典性体)を捕楽し、脊融 州を蒸発させ、残渣としてシス・2 - (2 - クロ ロフエニルト・2・(1月・1 、2 、4 - トリア ゾル・1・イルメチル)・5,8・ジオキソラン

別し、乾燥し、シス-2-(2-クロロフエニル) -2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イ ルメチル)-1,3-ジオキソラン-4-メタノ ール11部(88%)を得た:触点87.8℃ (68)。

また関係の方法で次のものを製造した:
シス・8 - (4 - プロモフエニル) - 2 - (1 H
- 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 1 - イルメテル) 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - メタノールエタンジオエート (1:1): 触点1655℃ (69)。
実施例 19

シス-2-(2-クロロフエニル)-2-(1 H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメテル)
-1,8-ジオキソラン-4-メタノール11部、
ピリジン150部及びジクロロメタン185部の
捷泮された混合物にメタンスルホニルクロライド
8部を加えた。捷泮を富温で3時間行つた。反応 混合物を水に注ぎ、生成物をトリクロロメタンで 抽出した。抽出液を水で洗浄し、乾燥し、炉過し、 そして蒸発させた。残瘡を2,2'- オキシピス プロペン及び4-メチル-3-ペンタノン中で砕 解した。生成物を炉別し、乾燥し、シス-2-(2-クロロフエニル)-2-(1H-1,2, 4-トリアゾル-1-イルメチル)-1,3-ジ オキソラン-4-メタノールメタンスルホネート (エステル)13&部(98%)を得た:触点 10&0℃(70)。

また同様の方法で次のものを製造した:
シス-2-(4-クロロフエニル)-2-(1日
-1,2,4-トリアゾル-1-イルメテル)1,3-ジオキソラン・4-メタノールメタンス
ルホネート(エステル)(71);
シス-2-(4-プロモフエニル)-2-(1日
-1,2,4-トリアゾル-1-イルメテル)-

酸1 1.5部を簡下した。次いで d8-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニルスルホニル)ピペラジン 4.6 部を一部づつ加え、新加終了後、全体を20時間撹拌し且つ遺配させた。 恰如後、反応混合物を砕氷上に住いだ。全体を15 N水酸化ナトリウム 再被でアルカリ性にし、4-メチル-2-ペンタノンで3回抽出した。合板した抽出被を炭酸カリウム上で乾燥し、そして蒸焼させた。抽状の残値を真空下で蒸留し、抽状の1-(4-メトキシフェニル)-2-メテルピペラジン 1.7部を得た:沸点 1.44~1.47℃/0.8 軽月 g; n <sup>14</sup> □ 1.5 6 8 3; d <sup>18</sup> □ 1.0782(76)。

b) 1 - (4 - メトキシフェコル) - 2 - メ チルブペラジン 4 3 部及び水中の 4 8 % 臭化水素 酸溶液 8 7 5 部の混合物を一夜撹拌し且つ整流さ せた。反応混合物を終発させ、製液を 2 - プロペ

1,8-ジオキソラン・4-メタノールメタンス ルホネート (エステル) エタンジオエート (1: 1)(72); シス・8-(8-プロモ・4-クロロフエニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 1 - イ ルメチルリー1.8 - ジオキソラン - 4 - メタノ ールメタンスルホネート (エステル) { 7 3 ) ; シス・2‐(2・クロロ・4‐フルオロフエニル) - 2 - (1 H - イミタグル - 1 - イルメテル) -1,3-ジオキソラン・4-メタノールメタンス ルホネート(エステル)(74):及び シス-2-(4-フルオロフエニル)-2-(1 ガーイミググル・1・イルメテル)・1、8-ジ 、 オキソラン・4・メタノールメタンスルホネート (エステル)エメンジオエート (1:1) (15)。 突 施例 20

a) 水111番に機件し且つ冷却したがら硫

ノールから結晶させた。生成物を炉別し、乾燥し、 4 - (2 - メテル・1 - ピペラジニル)フェノー ル二臭化水凝凝塩(7 7 ) 7 2 部 (8 7 %)を得た。

の) 4-(2-メチル-1-ピペウジニル)
フェニル二臭化水素酸塩69部、炭酸水素ナトリウム50部、水500部及びトリクロロメタン
450部の機律された混合物に酢酸無水物21部を加えた。機律を腐虚で1時間続けた。有機相を分離し、乾燥し、炉過し、そして蒸発させた。機管を希釈水酸化ナトリウム格数に整解し、そして一夜境伴した。金体を酢酸及び炭酸水素ナトリウムで中和した。沈酸した生成物を炉別し、4-メテル-2-ペンタノン中で砕解した。生成物をデ別し、3-プロペノールから結晶させ、1-ブセテル・4-(4-ヒドロキシフエニル)-3-メチルピペラジン288節流を得た:触点1950

(78).

- 1 - イルメチル) - 1 ,3 - ジオやソラン - 4 - イル〕メトキシ〕フエニル〕 - 2 - メチルピペ ラジン1 1.7部(59%)を得た。融点125℃ (80)。

 4-ジクロロフエニル)-2-(1,2,4-ト リアゾル-1-イルメテル)-1,3-ジオキソ ラン-4-イル]メトキシ)フエニル〕-3-メ チルピペラジン238版(52%):1286-1313で(79)。

e ) シス・1・アセチル・4・〔4・〔〔2 - (2・4・ジクロロフエニル)・2・(1 出・
1・2・4・ドリアゾル・1・イルメチル)・1
、3・ジオやソラン・4・イル)メトキン〕フエニル〕・3・メチルピペラジン213部及び1N
爆酸器被200部の混合物を80℃で5時間浸拌した。反応混合物を冷却し、炭酸水素ナトリウムで中和した。生成物をジクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥し、炉温し、そして蒸発させた。残後を1・11・オキンピスエタンから結晶させ、シス・1・〔4・〔〔2・{2・4・ジクロロフェニル)・2・(1 出・1・2・4・トリアゾル

- 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 1 - イルメテル」 - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ] メトキシ ) フエニル ] - 2 - メチル - 4 - (4 -ニトロフエニル ) ピペラジン 1 4部 (80%) を 得た:酸点 1 3 & 7 ℃ (8 1 )。

の) シス・1・〔4・〔〔2・(2,4・ジ クロロフエニル)・2・(1ガ・1,2,4・ト リアゾル・1・イルメテル)・1、8・ジオキソ ラン・4・イル〕メトキン〕フエニル〕・8・メ テル・4・(4・ニトロフエニル)ピペラジン 12部、エタノール中の4%テオフエン溶液1部 及び2・メトキシエタノール300部の混合物を 木炭に担持させた5%白金2部によつて常圧及び 50℃で水素添加した。計算量の水素を吸収した 砂、触媒を炉別し、炉液を蒸発させ、改強として シス・4・〔4・〔4・〔2・(2、4・シタ ロロフエエル)・2・(1ガ・1、2、4・トリ

# 特蘭昭59-172486 (46)

アゾル-1-イルメチル)-1,8-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-8-メチル-1-ピペラジニル]ペンセンアミン(82)
11.4部(100%)を得た。

#### **楽飾例 2 1**

1 - ブテル・8 - (4 - (4 - ヒドロキシフエニル) - 1 - ピポラジニル)フエニル) - 2 , 4 - イミダブリジンジオンも1部、シス・2 - (4 - クロロフエニル) - 2 - (1 出 - 1 , 2 , 4 - トリアゾル・1 - イルメテル・1 , 3 - ジオキソラン・4 - メタノールメタンスルホネート (エステル)エタンジオエート(1:1) 6.2 部、炭酸カリウム10.0 部及び1 - デロペノール180 部の場合物を1週間港坪し且つ選尿させた。冷却後、反応混合物を水で希釈した。生成物をジクロロメタンで3回抽出した。合被した抽出被を乾燥し、伊遇し、真空下で蒸発させた。残値をアセト

また同様の方法で次のものを契違した:

シス・〔4・〔4・〔4・〔6・〔4・ブロモ
フエコル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアソ
ル・1 - イルメテル) - 1 , 3 - ジオキソラン・
4 - イル〕メトキシ〕フエニル〕 - 1 - ビセラジ

エトリル中で砕解した。沈殿した生成畑を炉別し、

シリカゲル上で、軽離剤としてトリクロロメタン

及びメタノール(89:1 容量部)の混合物を用

いて、カラムクロマトグラフィーによつて信製した。納フラクションを捕染し、啓離州を炼発させ

た。残盗を 4 - メチル - 2 - ペンタノンから結晶 (4-) させ、シス - [ 4 - [ 4 - [ 2 - ( 4 - クロロ

フエニル) - 2 - (1月 - 1,2,4 - トリアゾ

ル・1 - イルメテル) - 1 , 3 - ジォキソラン -4 - イル]メトキシ]フエニル] - 1 - ピペラジ

ニル〕フエユル〕カルパミン母プロピル25部

(88%)を得た; 離点 21 0.7℃(83)。

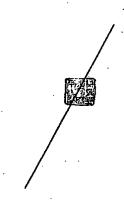
ニル]フエニル]カルパミン酸プロピル;融点 2164℃(84)。

# 突施例 22

2- (メチルアミノ) エタノール 2 部、シス・ (4-(4-(4-(8,4-ジクロロフエニル) -2-(18-1,2,4-トリアゾルーしーイルメチル) -1,3-ジオキソラン・4-イルメトキシ) フエニル] -1-ピペラジニル] フエニル] -1-ピペラジニル] フエニル] -1-ピペラジニル] フエニル] -1-ピペラジニル] フエニル] カージャンはの混合物を4時間飛行し且つ環境をせた。この反応混合物に2,2'-オキシピスプロペン85部を加えた。生成物を結晶させた。この結晶を炉別し、2-プロペノン中で砕解した。生成物を炉別し、乾燥し、シス・N-(4-(4-(2-(2-(2,4-ジクロロフエニル) -2-(18-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチル) -1、3-ジェキソラン・4-イル] メチル) -1、3-ジェキソラン・4-イル] メ

トキシ]フエニル] - 1 - ピペラジニル]フエニル] - N'- (2 - ヒドロキシエテル) - N'-メチルウレア9部(93%)を得た:酸点 1854 か(85)

| 間様の方法に使い、適当な出発物質の当量を用いて、また次のものを製造した:



$$CH_{1} - C - Ar$$

$$CH_{2} - C - Ar$$

$$CH_{1} - O - NH - C - N - CH_{1} - CH_{2} OH$$

中間体地	Q	ΔŦ	R¹	が点的
(86)	C H	2 , 4 - シクロロフエニル	C 2 H 5	1 3 7. 4
(87)	N	2,4-ジクロロフエニル	$C_{\Phi}H_{\Phi}$	159.
(88)	N	2 . 4 - ジクロロフエニル	n.C.H.	1 5 7.
(89)	<b>N</b>	8 . 4 - ジタロロフエニル	n.C 4 H 9	1 5 L
(90)	- N	2,4-ジクロロフエニル	(CH <sub>4</sub> ) <sub>R</sub> CH	176
( 1 1 )	N	1.4.29007222	CaH (CHa) CH	1 7 6.
(98)	N	2,4-99007 == ~	i. C. H.	136
.(98)	N	2 , 4 - ジクロロフエエル	( C H 1) 1 C H C H 1 C H 1	162
(94)	Ŋ	8 . 4 - ジクロロフエエル	CaHa(CHa)CHCHa	186
( ø 5 )	N	8 , 4 - ジクロロフエニル	(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CH	1743
(96)	<i>N</i> .	2,4-ジクロロフエニル	$n$ . $C$ $_{1}H$ $_{7}$ ( $C$ $H$ $_{4}$ ) $C$ $H$	1 3 9. 4
(9,7)	C H	2.4-ジクロロフエニル	$C_2H_4$ ( $CH_8$ ) $CH$	190.0
(98)	N	2,4- <i>&gt;9</i> ==7 <b>x</b> = <b>N</b>	n.CsH <sub>11</sub>	189.
(99)	C H	2 , 4 - ジクロロフエエル	Ħ	20 L
(100)	C H	2 , 4 - ジクロロフエニル	n . C 4 H o .	1686
(101)	CH	2 , 4 - ジクロロフエニル	n . C , H ,	1 6 6. 9
(102)	C H	2 .4 - ジクロロフエニル	CH <sub>3</sub>	1708
(102)	N.	2 . 4 - ジクロロフエニル	Ċ.B.	106.1

# また同様の方法で次のものを製造した:

 中间体%	Q .	AT	R1	♂点值
(104)	C H	8,4-990071=2	C . B.	1 4 5 8
(105)	<b>N</b> .	2,4-ジクロロフエニル	C : H :	-

# 突施例 2 8

トキシエチル) ウレア1 6部(7 1%)を得た: 概点15 L 7℃(1 0 6)。

また同様の方法で次のものを製造した:
シス・N・[4・[4・[4・[2・(2・4・
ンクロロフエニル)・2・(1月・イミメゾル・
1・イルメチル)・1、8・ジオキソラン・4・
イルメトキシ]フエニル]・1・ピペラジニル]
フエニル]・N'・ (2、2・ジメトキシエチル)
クレア(107)。

# 奥施例 24

8 - (フェニルアミノ) エタノール 2 2 部、シス- [4 - (4 - (2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル・
1 - イルメテル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 イルメトキシ]フェニル] - 1 - ピペラジニル]
フエニル]カルペミン酸フェニル1 0 部、N,N

# 特開昭59-172486 (49)

#### 金 集 年 0

# また同様の方法で次のものを製造した:

シス・N・【4・【4・【4・【2・{2・{2・4 - ジクロロフエニル } - 2 - (1 H - イミダゾル - 1 - イルメテル ) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル】メトキン】フエニル】 - 1 - ピペラジニ ル】フエニル】 - N' - (2 - ヒドロキシエテル) - N' - (1 - メテルプロピル) テオクレア : 磁 点1734℃ (110)。

# **吳施**例 2.6

2 - ((8 - メチルプチル) アミノ]エチノール 5 部、シス-1 - (4 - ((2 - (2,4 - ジ クロロフエエル) - 2 - (1 H - イミメゾル - 1 - イルメチル) - 1,3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ]フエニル] - 4 - (4 - イソテオ シアナトフエニル) ピペラジン20部及びジクロロメタン390部の進合物を製造で1時間提择した。反応進合物を製造させ、機績を4 - メチルー 8 - ペンタノンから結晶させた。生成物を炉別し、 乾燥し、シス・N' - 〔4 - 〔4 - 〔4 - 〔〔2 - (2,4 - ジクロロフエニル) - 2 - (18 -イミダンル - 1 - イルメチル) - 1,3 - ジオキ ソラン - 4 - イル)メトキシ]フエニル) - 1 -ピペラジニル]フエニル] - N - (2 - ヒドロキ シエチル) - N - (8 - メチルブチル)チオウレ ア127部(81%)を得た;触点1660℃ (111)。

間様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用いて、また次のものを製造した:



中間体No	Q	*	R1	がある。
(112)	CH	2	(CH <sub>0</sub> ) & CH	1 8 7. 7
(118)	C H	2	n . C , H ,	1 6 5 1
(114)	CH	2	€ . C 4 H •	1700
(118)	N	2	C 1 H 1	1796
(116)	N	2	C 2 H 2 ( C H 2 ) C H	1623
(111)	C H	8	n . C 4 H 4	1804
(118)	N	2	n.C.H.	1785-1789
(119)	N,	2 ·	( C H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C H	1 9 0. 0
(120)	СH	2	CH <sub>3</sub>	1 5 8 5

1	a.t	۵	- C #	1 5 4 7
(121)	N	2	n. C 1 H 11	
(122)	N .	2	{ C H s   s C H C H s	1800
(123)	C B	2	* . C * H11	1581
(124)	<b>N</b> .	2	CH .	17 5.2
(125)	C H	8	(C <sub>R</sub> H <sub>F</sub> ) <sub>2</sub> CH	1 8 L 4
(126)	C H	2	CtH; (CH; ) CHCH;	1 6 5 0
(127)	. <b>N</b>	2	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	1628
(188)	N	2	$n$ . $C_{+}H_{+}$	1 4 4 9
(189)	N	2	n . C , H , ( C H , ) C H	1 1 6.7
(180)	<i>N</i> .	2	C 1 H 1 ( C H 1 ) C H C H 1	1 2 0 0
(181)	N	2	i. C , H , 1	anna-
(132)	N	8	C 1 H 0	1 6 6 6
(183)	C B	3	C t H o	1 6 5 0
(184)	N	3	n . C 4 H ,	1 4 7. 5
(188)	<b>CH</b> .	3	n . C 4 H 9	1729
(136)	C H		€ . C <sub>8</sub> H <sub>7</sub>	1 5 6.4

#### 実施例 27

2 - (フエニルアミノ)エタノールも必、シス -1-[4-[[2-[8,4-4/0]]] ル) - 8 - (1月 - イミダゾル - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル]メトキシ] フエニル 3 - 4 - ( 4 - イソチオシアナトフエニ ル)ピペラジン10部、N,N・ジメテル・4・ ピリジンアミン1部及びシクロロメタン89部の 混合物を電弧で一夜機神した。との反応混合物を 蒸発させた。残役を8・プロペノンから納品させ た。生成物を伊別し、乾集し、シス・N・〔4・ [4-[4-[[2-[8,4-20007== ルリー2- (1月-イミダブル・1-イルメチル) - 1 , 8 - ジオキソラン - 4 - イルリメトキシリ フェニル〕- 1 - ピペラジニル〕フェニル〕 - パノ - (2-ヒドロキシエチル) - N´- フエェルチ オウレア10.5部(86%)を得たし触点1817

審離剤を蒸発させ、残瘡としてシス・N'・ (4 - (4 - ((2 - (2 , 4 - ジクロロフエニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル・1 - イルメチル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル]メトキシ]フエニル] - 1 - ピペラジュル]フエニル]・N・(2 - ヒドロキシエチル) - N・フエニルテオウレア(1 3 8 ) 10部(8 2 %)を得た。

# **装施**例 2.9

1日-イミミダゾール・2-メタンアミン二塩 環塩1 1部、ペンズアルデヒド1 4.7 幅、メタノ ール中の4 %チオフエン格板 2 部、酢酸カリウム 2 0部及びメタノール 2 0 0部の移板を木炭に担 持させた 5 %白金煎碳 2部によつて常圧及び 5 0 でで水素質加した。計算量の水素を吸収した低、 触媒を炉別し、炉板を蒸発させた。機械を水に将 等し、この搭板を水酸化アンモニウムで処理した。 C(187).

#### 実施例 28

2- (フエニルアミノ) エタノール10部及びシス-1-[(2-(2-(2-4-ジクロロフエニル) -2-(1 H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメナル) -1,3-ジオキソラン-4-イル3メトキシ]フエニル] -4-(4-イソナオシアナトフエニル) ピペラジン10部の混合物を全てが溶液になるまで境件し且つ加熱した。会体を30でで一夜境件した。残渣をトリクロロメタン及びメタノール(90:10溶液を治塩酸で2回、炭酸水気ナトリウム溶液で1回洗浄した。混合物を蒸焼させた。残渣をシリカケル上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメタノール(99:18容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて複数した。純フラクションを捕集し、

生成物をジクロロメタンで抽出した。油出液を乾燥し、炉送し、蒸発させ、残液としてN-(フェニルメテル)-1H-イミタゾール-2-メタンアミン(138)15部(80%)を得た。

また同様の方法で次のものを製造した:

シス・パ'- [4-[4-[4-[2-(2,4-2)-4-1,2,4-2]-1,3-2]
4-トリアゾル-1-イルメテル)-1,3-ジオキンラン-4-イル)メトキシ]フェニル)1-ピペラジェル]フエニル]-N-エテル-N
-[2-(エテルアミノ)エテル]クレア:酸点
1496℃(140)

# **吳旌例 30**

2,2-ジメトキシ・N-メチルエタンアミン 21部、シス-1-[4-[[2-(2,4-ジ クロロフエニル]-2-(1H-イミダゾル-1 -イルメチル]-1,3-ジオキソラン-4-イ

# 特開昭59-172486 (52)

ル]メトキシ]フエニル]・4-(4-イソチオ シアナトフエニル)ピペラジン10部及びジクロ ロメタン180部の成合物を富温で2時間境搾し た。反応混合物を蒸発させ、残骸をメタノールか ら勧品させた。生成物を护別し、乾燥し、シス-N'- (4-(4-(12-12,4-2 クロロフエニル) - 2 - (1H - イミダゾル - 1 - イルメチル) - 1,8 - ジオキソラン - 4 - イ ル】メトキシ】フエニル〕・1 - ピペラジニル〕 フェユル】・N・(2,2・ジメトキシエチル) - N-メチルナオクレア1 L8部(97.8%)を 得九:触点1646℃(141)。

また同様の方法で次のものを製造した: シス・パ- 〔4‐〔4‐〔4‐〔〔2‐〔2, 4 - トリアゾル・1 -イルメサル)・1 , 8 - ジ オキソラン・4-イル】メトキシ】フエニル】・

1 - ピペタジエル]フエエル] - N - (2 , 2 -ジメトキシエテル) - N - フエニルチオウレア : 雌点1297℃(142):

yx-N'- [4-[4-[4-[2-(2, 4 - ジクロロフエニル) - 2 - (1 出 - イミメゾ ル・1‐イルメチル)‐1,8‐ジオキソラン‐ 4 - イル】メトキシ】フエユル〕 - N - (2,2-- ジメトキシエテル) - N - エテルチオウレア ( 樹点1184℃(148):

シス-N'- [4-[4-[4-[2-12: 4 - ジクロロフエニル) - 2 - (1日 - イミメゾ ルー1-イルメチル)-1,8-ジオキソラン-4 - イルリメトキシリフエニルリ・1 - ピペラジ ニル】フエニル】・N-(2,2・ジメトキシ) - N-(1-メテルプロピル)チオウレブ:触点 14L0°C(144);

Yx-N'- (4-[4-[4-[[8-(2,

**4~トリアゾル・1~イルメテル)-1,8-ジ** オキソラン・4・イル】メトキシ】フエニル】 -1 - ピペラジェル〕フエニル〕 - バー(2,2-シメトキシエテル) - N-メチルチオウレア: 敝 点1392℃(145):

シス-N'- [4-[4-[4-[2-(2, 4 - ジクロロフエニル) - 2 - (1日 - 1,2, 4 ~ トリアゾルード・イルメチルリー1、3 ~ ジ オキソラン・4‐イル】メトキシ】フエニル】。 1 - ピペラジエル ) フエニル ) - N - (2,2-ジメトキシエテル)・ガ・エテルチオウレア:酸 点189.5℃(146);

シス・N' - [4-[4-[4-[[8-[8, 4 - ジクロロフエニル) - 2 - (1 # - イミメゾ ルーエーイルメデル) - 1 ,8 - ジボキソラン -4 - イルリメトキシリフエニル) - 1 - ピペラジ ニル〕フエニル〕・ガ・(2,2・ジメトキシエ ナル) - N - (1 -メチルエチル) チオウレア : 贈点 1 4 8 9 ℃ ( 1 4 7 );

**残液としてシス・N′ - 〔 4 - 〔 4 - 〔 4 - 〔 [**  $2 - (2, 4 - \frac{1}{2} \frac{1}{2} - 0) - 2 - (1 \frac{1}{2} \frac{$ - 1 , 2 , 4 - トリアンル - 1 - イルメチル) -1,8-ジオキソラン・4-イル]メトキシ]フ エニル )・1 - ピペラジニル ] フェニル ] - N -(8.2・ジメトキシエテル) - N - (1 - メチ

ルプロピル)テオウレア(148):及び シス・パー 〔4~〔4~〔4~〔〔2~〔2, 4 - ジクロコフエエル) - 2 - (1 # - 1 , 2 , 4 ~ トリアゾル・1 ~ イルメチル) ~ 1 . 3 ~ ジ .オキソラン・1・イルリメトキシ〕フエニル〕 -1 - ピペラジニル〕フエニル〕 - N‐(2,2‐ ジメトキシニテル)・N・(1・メチルエチル) チオウレア~水和物(酸点1281℃(149)。

# 突給例 8 1

シス- N - [4 - [4 - [6 - [8 - [2] 4 - U2 = = 7 x = \(\chi\) - 2 - (1 H - 1 , 2 . 4 - トリアゾル・1 - イルメチル) - 1 . 3 - ジ オキソラン・4・イル〕メトキシ〕フェニル ] -- 1-ピペラジニル〕フエニル〕-1-メチルヒド ラジンカルポチオアミド195部中のメチルヒド ラジン 0. 9 1 部の機律された混合物にシス・1 -[4-[[2-(2,4-ジクロロフエニル)-2 - (1 # - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 1 - イル メナルト・1,8-ジオキソラン・4・イルリメ トキシ〕フェニル〕・4・(4・イソチオシアナ トフエニル)ピペラジン10部を加えた。全体を 1 時間境搾した。反応混合物を蒸発させた。残骸 をメタノール中で砕解した。生成物を抑削し、1 - ブタノールから結晶させた。生成物を炉別し、 乾燥し、シス・N・[4-[4-[4-[1(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1 H-1
 、2,4-トリアブル-1-イルメテル)-1,
 3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]フエニル)-1-ピペラジニル]フエニルエ-1-メチルヒドラジンカルポテオアミド7.2部(67%)
 を得た:触点171.3℃(150)。

#### **英施**例 3 2

N, N-ジメナル-N'- (1-メナルプロピル)メタンヒドラゾンアミド 5 2 W、シス・1〔4-[[2-(2,4-ジタロロフェニル)2-(1 H-1,2,4-トリアゾル・1-イル)メナル)-1,3-ジオギソラン-4-イル)メトギン]フエニル]-4-(4-イソチオンアナトプエニル)ピペラジン125 部及びトリクロロメタン300部の場合物を重視で 5 時間視律した。反応混合物を蒸発させた。残能をシリカかル上で、
を監剤としてトリクロロメタン及びメタノール

(それぞれ98:1及び97.5: & 5容貴部)の
混合物を用いて、クロマトグラフィーによつて精 製した。純フラクションを補無し、溶離剤を蒸発 させた。鉄液をメダノールから結晶させ、シスー N'-[4-[4-[[2-{2,4-少 クロロフエニル]-2-{1 H-1,8,4-ト リゾル-1-イルメテル}~1,3-ジオギンラ ン・4-イル]メトギン]フエニル]-1-ピペ ラジニル]フエニル]-N,N-ジメテルチオウ レア7.2部(58%)を得た: 岐点185.0℃ (151]。

# **実施例 33**

ピリジン 6 0 部中のシス・4 - 〔4 - 〔4 - 〔4 - 〔2 - 〔2 , 4 - ジクロロフエニル〕 - 2 - 〔1 ガーイミダゾル - 1 - イルメテル〕 - 1 , 3 - ジ オキソラン - 4 - イルメトキシ〕フエエル〕 - 1 - ピペラジニル〕ペンセンアミン 8 部の提伸され

た臀板にメチルカルポノクロリデート Q.8 5 個を 商下した。添加終了後、攪拌を1時間続けた。更 にメチルカルポノクロリデート 0.85 部を備下し、 挽拌を富盛で2時間続けた。反応傷合物を水に往 いだ。沈殿した生成物を戸別し、そして乾燥した。 このものをシリカケル上で、俗離剤としてトリク ロロメタン及びメタノール(98:2容量部)の **痛合物を用いて、カラムクロマトメラフイーによ** つて精製した。純フラクションを捕染し、搭離剤 を蒸発させた。残骸を1・ブタノールから結晶さ せ、シスー〔4‐〔4‐〔4‐〔8‐(8、4‐ シクロロフエニル) - 2 - (1 H - イミメゾル -1-イルメサル)-1,8-ジオキソラン-4-イルメトキシ〕フエニル 〕・1 ・ピペラジェル 〕 フエニル〕フエニル〕カルパミン酸メナルL5部 (82%)を得た:酸点2086で(152)。

#### **柴施例 34**

ツクロロメダン180部中のシス・4-〔4-[ 4 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフエニル ) - 2 - (1H-13 NN-1-1N+FN)-1,8 - ジオキソラン・4 - イルメトキシ〕フエニル〕 - 1 - ピペラジニル]ペンセンアミンを邸の境件 された密放化、服次クロロギ嬢エテル 0.8 部及び 水 5 0 部中の炭酸水梁ナトリウム 1 部を加えた。 金体を電視で1時间機搾した。との反応部合物に 石楠エーテル140部を加えた。沈殿した生成物 を炉別し、水及び2-ナロパノールで洗浄し、シ リカケル上で、脊椎剤としてトリクロロメタン及 びメタノール(81:3容量部)の風合物を用い て、カラムクロマトグラフィーによつて精製した。 純フラクションを捕集し、路離剤を蒸発させた。 供償を1,4‐ジオキサン及び2,2'‐ オキシ ピスプロペンの危合物から結晶させ、シス・〔 4 ~

ジニル】フエニル ) カルパミン徴メチル:融点 2 0 5.6 ℃ ( 1 5 5 )。

# **英施例 3 5**

イソチオシアナトメタン 0.7 3 部、シス・4・
[4・[4・[2・(2・4・ジクロロフエニル]
・2・(1月・イミダブル・1・イルメテル)・
1、8・ジオキソラン・4・イルメトキシ]フエニル]・1・ピペラジニル]ペンセンアミン 5 部、ジクロロメタン 1 8 0 部及び 1、4・ジオキサン 1 0 0 部の場合物を 4 時間慢伴し且つ激魔させた。 睫にイソチオシアナトメタン 4 7 3 部を加え、 悪魔を での最近を一夜続けた。 反応機合物を 薬発させ、 残産を 2・アロパノールから結晶させた。 生成物を伊別し、1・ブタノール(活性炭)から 再結れさせ、シス・N・[4・[4・[4・[4・1]]
・(8、4・ジクロロフエエル)・2・(1月・イミダブル・1・イルメテル)・1、3・ジオキ

- 〔4 - 〔4 - 〔2 - 〔2 - 〔2 , 4 - ジクロロフエエル) - 2 - 〔1 H - イミダブル - 1 - イルメチル)
- 1 , 3 - ジオギソラン - 4 - イルメトギシ〕フ
エニル〕 - 1 - ピペラジニル〕フエニル〕カルパ
ミン様エチル 4 6 形を得た:融点 2 0 & 7 ℃ 〔
〔1 5 8 〕。

また同様の方法で次のものを収益した:
シス-(4-[4-[4-[2-(2-(2-4-ジタロロフエニル)-2-(1H-1・2・4-トリアゾル-1-イルメテル)-1・3-ジオギソラン-4-イルメトギシ]フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]カルバン酸エテル; 触点 202
で(154);及び

ンス - [4 - [4 - [4 - [8 - [8 - 4 - ジク ロロフエニル] - 2 - (18 - 1 , 2 , 4 - トリ アソル - 1 - イルメテル) - 1 , 3 - ジオキソラ ン - 4 - イルメトキン】フエニル】 - 1 - ピペラ

ソラン・4・イルメトキシ)フェニル]・1・ピ ペラジニル]フエニル・N'・ メチルテオウレア 3.2部(5.7%)を得た:酸点1.72.5℃; (1.5.6)。

# **吳施例 36**

1-イソシアナトナロペン 0 8 部、シス・4(4-[4-[8-(2,4-ジクロロフエニル)
-2-(1月-イミダゾル・1-イルメテル)1,3-ジオギソラン・4-イルメトギシ]フエニル)-1-ピペラジエル]ペンセンアミン 6.8

部及びジクロロメタン 2.60 部の混合物を 窓温でで使増やした。 この反応混合物を 蒸発させた。 残変を シリカケル上で、 容離剤としてトリクロロメタン 及びメタノール (99:1 容量部)の混合物を 期いて、カラムクロマトグラフイーによつで精製した。 純フラクションを捕集し、 容離剤を 蒸発 させた。 機能を 4-メテル・2-ペンタノン (括

特開昭59-172486 (66)

性説)から結晶させ、シス・N・(4・(4・ 〔4・〔8・(2、4・ジクロロフエニル)・8 ・(1H・イミダゾル・1・イルメテル)・1、 8・ジオキソラン・4・イルメトキシ〕フエニル〕 ・1・ピペラジニル〕フエニル〕・N′・ プロピ ルウレア24部(51%)を 他た:酸点2886 で(187)。

また问機の方法で次のものを製造した:
シス・N・〔4・〔4・〔4・〔2・〔2・〔2・4・
ジクロロフエニル)・2・〔1月・イミダゾル・
1・イルメチル)・1・4・ジオキソラン・4・
イルメトキン〕フエニル〕・1・ピペラジニル〕
フエニル〕・N'・メチルウレア;触点1926
C(188):

ンス・N - [4 - [4 - [4 - [2 - (2 , 4 - シクロロフエニル] - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - ジオキ

トリアンル・1 - イルメテル) - 1 , 3 - ジオキ ソラン・4 - イルメトキン]フエニル] - 1 - ピ ペラジニル]フエニル] - N' - プロピルウレア: 磁点194で(162)。

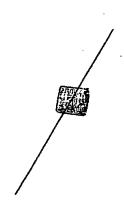
同様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用いて、また次のものを製造した:

ラン・4・イルメトキシ〕フエニル〕・1 - ピペ ラジニル〕フエニル) - N' - メチルクレア : 機 点 2 0 B 4 ℃(1 5 B) ; シス・N・〔4・〔4・〔4・し2・(2 , 4・

ジクロロフエニル) - 2 - (1B - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 1 - イルメチル) - 1 , 8 - ジオキソラン - 4 - イルメトキシ]フエニル) - 1 - ピペラジニル〕フエニル] - N' - エチルウレフ:
磁点1644℃(160):

ンス・N・〔4・〔4・〔4・〔2・(2・4・ ジタロロフエニル)・2・(1 H・イミダゾル・ 1・イルメチル)・1、3・ジオキソラン・4・ イルメトキシ〕フエニル〕・1・ピペラジニル〕 フエニル〕・N'・ エチルウレア: 触点 2 1 7.2 で(161): 及び

ンス・N - [ 4 - [ 4 - [ 4 - [ 2 - [ 2 , 4 -ジタロロフエエル] - 2 - [ 1 H - 1 , 2 , 4 -



# 特恩昭59-172486 (56)

中間体地	Q	R1	J. A.
(168)	C H	4-NU2-C2 H4	2 1 9.2
(164)	C H	2 - C ! - C . H 4	2 0 8 4
(165)	N	( C : H : ) : C H	16 8 8
(186)	C H	( C + B + ) + C H	2 0 L 9
(18T)	C H	C H = ( C = H = ) C H	
(168)	C H	$CH_{3}(C_{2}H_{3})CH$	19 L 4
(169)	C H	4-CH +- C + H 4	2344
(170)	C H	C 5 H 5	2 2 4.0
(171)	C H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	209.4

			20 8.6
(172)	C H	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	•
(178)	C H	t.C.H.	2 1 6.9
(174)	N	C H , ( C , H , ) C H	1 6 1. 6
(176)	N	( C H * ) * C H ( C H * ) *	1 9 6 6
(176)	N	t . C 4 H v	P 0 8 1
(177)	, <b>N</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	20 1.8
(178)	N	CH, (CH,)	1 7 L I
(179)	C H	(CH <sub>a</sub> ), CHCH <sub>a</sub>	2 2 1 5
(180)	· <b>N</b>	n . C . H .	1 9 6.0
(181)	N	6 . C . H .	1989
( 1 8 2 J	C H	€ . C ± H <sub>T</sub>	2 4 8.9
(188)	C B	n . C 4 H .	1 9 6 9
(184)	C B	3 - C i - C <sub>0</sub> H <sub>4</sub>	1 8 6.9

# 突 施 例 37

vx-8-[4-[4-[4-[[2-(2. 4‐ジタロロフエニル)‐2~(1H‐イミメソ ルーしーイルメテル)-1.3-ジオキソラン-4‐イル〕メトキシ〕フエニル〕‐1‐ピペラシ ニル〕フエニル〕・5,5-ジメチル・2,4-イミグゾリジンジオン4部、水酸化カリウム4部 及びエタノール80部の混合物を全ての固体が將 彼になるまで撹拌し且つ遺焼させた。冷却後、生 成物を炉別し、メタノール及び水の混合物に溶解 した。この酸を酢酸で遊離させた。生成物を伊別 し、水及びメタノールで洗浄し、乾燥し、シス~ 2-[[4-[4-[4-[2-(2,4-リクロロフエニル) - 2 - (1月 - イミメゾル -1 - イルメテル) - 1 , 8 - ジオキソラン・4 - 1 イル〕メトキシ〕フエニル〕~1~ピペラジニル〕 フニニル〕アミノカルポニル〕アミノコーミニュ

剤を蒸発させた。残液をメタノールから結晶させ、 シス・N-(2-クロロエテル)-N-[4-[4-[4-[[2-(2,4-シクロロフエニ ル)-2-(1B-イミダゾル-1-イルメテル) -1,8-ジオ中ソラン-4-イル]メトキシ] フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]ウレ ア1部(205)を得た;融点2046℃(186)。 B. 最終化合物の製造

# 奥 施 例 3 9

シスー〔4ー〔4ー〔4ー〔2~(2,4ージ クロロフエニル)~2~(1月-イミダゾル~1 ~イルメテル)~1,3~ジオキソラン~4~イ ルメトキシ〕フエニル〕~1~ピペラジニル〕フ エニル〕カルパミン酸フエニル40部、2~アミ ノブロペノン酸エテル塩酸塩113部、N,N~ ジメテル~4~ピリジンアミン3部、炭酸水素ナ トリウム8部及び1、4~ジオキサン300部の ナルプロパノン酸8郎(78%)を得た:酸点 1993℃(185)。

#### 夹 施 例 8 8.

塩化チオニル192部、シス・パ・〔4・〔4・〔4・〔4・〔4・〔8・(2,4・ジクロロフエニル)・2・(1月・イミダゾル・1・イルメチル)・1。3・ジオキンラン・4・イルメトキシ〕フエニル〕・1・ピペラジニル〕フエニル〕・バ・(2・ヒドロキシエチル)ウレア 5 部及びトリクロロメタン 2 2 5 部の混合物を 3 時間攪拌し且つ遺流させた。反応混合物を蒸発させ、残渣をメタノール8 0 部中で攪拌した。水酸化カリウム 2 部を加え、全体を生成物が沈殿するまで攪拌した。このものを沖別し、シリカゲル上で、溶離剤としてドリクロロメタン及びメタノール(99:18 容量的)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによって精製した。純フラクションを捕集し、糖酸

混合物を 4 時間機拌し且つ機流させた。反応混合物を水で飽和し、機拌及び加畝を 3 0 分間続けた。 この混合物を放冷した。 沈殿した生成物を伊別し、 水及び 2 - プロパノールで洗浄し、 1 2 0 ℃で乾燥ピストルにて乾燥し、 シス - 8 - [4 - [4 - [4 - [4 - [2 - (2 , 4 - シクロロフエニル) - 2 - (1 月 - 1 ミメソル - 1 - 1 ル 3 - シオヤソラン - 4 - 1 ル ] メトキシ] フエニル] - 1 - ピペラシニル] フェニル] - 5 - メテルー 2 , 4 - 1 ミメソリンシオン 3 7.4 部 (8 7 5)を得た; 酸点 2 6 Q 3 ℃ (化合物 1)。

ンス-3-[4-[4-[4-[[2-(2,4 - ジクロロフエニル] - 2 - (1*B* - イミダゾル - 1 - イルメテル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル]メトキン]フエニル] - 1 - ピペラシニ ル]フエニル] - 2 , 4 - イミダゾリシンシオン:

また同様の方法で次のものを製造した:

# 特開昭59-172486 (58)

# 融点253.6℃(化合物2); .

シス-3-[4-[4-[4-[2-(2,4--ジクロロフエニル]-2-(1H-イミダブル -1-イルメテル]-1,3-ジオキソラン-4 -イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニ ル]フエニル]-5,5-ジメテル-2,4-イミダゾリシンジオン;酸点2263℃(化合物3);

ンス-8-[4-[4-[4-[(2-(4-ク
ロロフエニル]-2-(1H-1,2,4-トリ
アゾル-1-イルメテル)-1,3-ジオギンラ
ン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペ
ラジニル]フエニル]-5,5-ジメテル-2,
4-オキサゾリジンジオン; 版点 2 2 3 6 ℃ (化
合物4)。

# 奥 旅 例 40

2-〔(1-メテルエテル)アミノ〕酢酸エチ

同様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用 いて、また次のものを製造した:

$$C_{H_{1}} C_{1} C_{H_{2}-0} C_{1} C_{1}$$

化合物	Q.	R1	R' ,R"	融点 C
6	N	CH:	H , H	1 9 7.6
7	CH	CH,	H , H	2127
8	N	$n$ , $C_{\bullet}H_{\bullet}$	H , H	1 4 5.0
9	N	n. C <sub>1</sub> II <sub>7</sub>	H , H	1 5 0.8
10	CH	n, C <sub>2</sub> [] <sub>7</sub>	H, H	1 7 0.2
11	N	C, H,	H , H	1 6 5.1
12	CH	$n_*C_4H_0$	H , H	1 8 5.6
18	N	H	CH <sub>3</sub> , H	1923-2029
14	N	· <i>B</i>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1785-2025

# ル18郎、シヌー〔4‐〔4‐〔4‐〔2‐(2 4 ~ V / D D D Z X X N ) - 2 - ( 1 H - 1 , 2 - トリアゾルー1-イルメテル)-1,3-**ジオキソラン・4-イルメトキシ〕フエニル〕-**1-ピペラジニル〕フエニル〕カルパミン酸フエ ニル8部、N,N-シメチル-1-ピリシンアミ ン1部及び1、4~ジオキサン100部の混合物 を一夜攪拌し且つ遺流させた。水を加え、続いて 4-メチル~2-ペンタノン及び2,2'-オキシ ピスプロパンを抵加した。全体を生成物が結晶す るまで攪拌した。結晶を炉別し、4-メサルー2 - ペンタノンから再結晶させ、シス-3-〔4-[4-[4-[[2-(2,4-2/2077. ル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1 - イルメチル) - 1 。3 - ジオキソラン - 4 - イ ル ) メトキシ〕フエニル ] ‐ ī ‐ ピペラジニル ] フエニル〕-1-(メナルエチル)-2,4-イ ミメソリジンジオン 4 5 部(8 9 5)を得た; 融張1780℃(化合物5)。

# また同様の方法で次のものを製造した:

$$CH \longrightarrow Cl$$

$$CH_1 - 0 \longrightarrow Cl$$

$$O \longrightarrow R'$$

$$R'$$

化合物	Q	R'	R"	0 点缚
1 5	N	CH,	Ħ	1885
1 6	N	CH <sub>3</sub>	CH,	2084
1 7	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2 1 4.1
18	N	2, 4 -C l <sub>2</sub> -C <sub>4</sub> H <sub>3</sub>	H	136.5
1 9	CH	CB <sub>s</sub>	Ħ	173.6
2 0	CH	$2.4 - C l_1 - C_0 H_0$	H	1420
2 1	N	$C_2H_2$	$C_1H_1$	1 5 7.8
2 2	CH	$C_2H_0$	CH,	1 9 3.2
2 3	N	C, H,	CH,	1449
2 4	CH	$C_{\overline{z}}H_{\overline{z}}$	$C_2H_5$	1404

# 特開昭59-172486 (59)

× 44 × 4 × 4

3 - [ 4 - [ 4 - ( 4 - ヒドロキシフエニル ) - 1 - ピペラジニル ] フエニル ] - 1 - (1~火 テルエテル) - 2 , 4 - イミピソリシンシオン 4.2部、シスー2-(2,4 ~ ジクロロフエニル) - 2 - (1日 - イミダソル - 1 - イルメチル) -1,3-ジオキソラン・4-メタノールメタンス ルホネート(エステル) 4.3 部、炭酸カリウム 1.4部及び 4 - メチル - 2 - ペンタノン 1 2 0 部 の混合物を72時間提拌し且つ環境させた。反応 **禹合物を冷却し、水に注いだ。生成物をジクロロ** メタンで抽出した。抽出骸を水で洗浄し、乾燥し、 炉過し、そして蒸発させた。投液をシリカケル上 で、脊離剤としてトリクロロメタン及びメタノ… ル(985:0.5容量部)の混合物を用いて、カ ラムクロマトグラフィーによつて精製した。 純フ ラクションを捕集し、答離剤を蒸光させた。 残液

を 4 - メテル - 2 - ペンタノンから結晶させた。 生成物を护別し、120℃で乾燥し、シス - 8 -〔4 - 〔4 - 〔4 - 〔2 - (2 , 4 - ジクロロフエニル) - 2 - (1 H - イミダゾル - 1 - イル メテル) - 1 , 8 - ジオキンラン・4 - イル〕メトキシ〕フエニル ) - 1 - ピペラシニル ] フエニル ] - 1 - (1 - メテルエテル) - 2 , 4 - イミダゾリジンジオン 19郎 〔255〕を得た;融点17.6℃(化合物25)。

# 実 施 例 4 2

1 - [ 4 - [ 4 - ( 4 - ヒドロキシフエニル )
- 1 - ピペラジニル ] フエニル ] - 3 - メチル 2 , 4 - イミダソリジンジオン 8.4 部、シス - 2
- ( 2 , 4 - ジクロロフエニル ) - 2 - ( 1 B 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 1 - イルメチル ) - 1
, 8 - ジオキンラン - 4 - メタノールメタンスルポネート (エステル ) 5.6 部、炭酸カリウム 2.8

部、ジメテルスルホキシド20部及び1-フォノ ール64部の混合物を3時間攪拌し且つ激流させ た。冷却後、水200部を加えた。此殿した生成 物を伊別し、水及び1~プタノールで洗浄し、乾 燥し、シリカケル上で、脊離剤としてトリクロロ メダン及びメダノール(995:05容量部)の 混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによ つて精製した。純フラクションを捕集し、春桂剤 を蒸発させた。残液を1-ナタノール160部か ら結晶させ、シスー1~〔4~〔4~〔4~〔〔2 - (2,4-ジクロロフエニル)-2-(1#-1,2,4-トリアソル-1-イルメチル)-1 , 3 - ジオキソラン・4 - イルリメトキシリー 3 - メチルー2.4-イミダゾリジンジオン21部 (335)を得た;融点2368℃(化合物26)。 また同様の方法で次のものを製造した:

VX-1-[4-[4-[4-[[2-(8,4

- シクロロフエニル) - 2 - (1日 - イミダソル - 1 - イルメテル) - 1 , 3 - シオキンラン - 4 - イル]メトキシ〕フエニル〕 - 1 - ピペラシニ ル〕フエニル〕 - 3 - メテル - 2 , 4 - イミダソ リシンシオン;融点 2 3 7.8℃(化合物 2 7)。

1-[4-[4-(4-ヒドロキシフエニル) -1-ピペラシニル]フエニル]-3-(1-メ ナルエテル)-2,4-イミダソリシンシオン 36部、シス-2-(2,4-シクロロフエニル) -2-(1月-1,2,4-トリアゾル-1-イ ルメテル)-1,3-ジオキソラン-4-メタノ ールメタンスルホネート(エステル)5.5部、 炭 酸カリウム2部及び1-アタノール160部の混合物を3時間提择し且つ環流させた。次に更にシ ス-2-(2,4-シクロロフエニル)-2-(1ガ-1,2,4-トリアゾル-1-イルメテ

ル)-1、3-ジオ中ソラン-4-メタノールメ タンスルホネート(エステル) 2.5 部を加え、遺 施下での撹拌を 2 時間続けた。反応混合物を冷却 し、水200部を加えた。攪拌した際、优酸した 生成物を炉別し、1-プタノールから結晶させ、 シス-1-[4-[4-[4-[[2-(2,4 - ジクロロフエニル ) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 ~トリアソル・1~イルメチル) - 1 、3 - ジオ 中ソラン・4・イル]メトキシ]フエニル] - 1 - ピペラジニル]フエニル] - 3 - (1 - メチル エチル) - 2 . 4 - イミメソリシンジオン 4.2 郎 (85%)を得た;融点227.1℃(化合物28)。 阿様の方法に従い、遺当な出発物質の当量を用

いて、また次のものを製造した:



- У/ппух=ル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 **ヰソラン~6~メタノールメタンスルホネート** (エステル)87部、炭酸カリウム3部及び1-フォノール 1 6 0 部の混合物を一夜攪拌し且つ煮 旅させた。反応協合物を冷却し、水100部を加 えた。沈殿した生成物を沪別し、乾燥し、シリカ ケル上で、裕離剤としてトリクロロメタン及びメ メノール (99:1容量部) の混合物を用いて、 カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純 フラクションを抽集し、溶離剤を蒸発させた。残 盗を1- ナタノールから結晶させ、シス-1-[4-[4-[4-[[8-(8,4-2000 フエニル) - 2 - (1 # - 1 , 2 , 4 - トリアゾ ルー1-イルメナル)~1,3~ジオキソラン~ 4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジ ニル]フエニル]ー8ーメチルー8ーイミダゾリ

CH, C	CI O	シス VR!
٩_	G-CH, -O-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-\-	V_R '

化合物	Q	R1	融点 ℃
2 9	C H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH	2322
3 0	N	$n. C_4 H_B$	1807
8 1	CH	$C_1H_1$	2 3 5. 4
3 2	N	C <sub>t</sub> H <sub>t</sub>	2 2 B. 6
8 3	N	$\pi$ . $C_1 B_7$	1 9 5.4
3 4	CH	$n_*C_8H_7$	199.5

1-「4-「4-(4-ヒドロキシフエニル) - ピペラシニル〕フエニル〕 - 8 - メチル・ 8-イミメゾリンノン5部、シス~2~(2.4

**ジノン 7.8部(82∮)を得た:融点205.8℃** (化合物 8 5 )。

同様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用 いて、また次のものを製造した:

化合物	Q	R'	<b>№点 ℃</b>
8 6	N	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	1983
8 7	CH.	$C_2H_2$	2 0.5.8
8 8	CH	n. C. H.	159.5
3 9	N	$\pi$ , $C_{2}H_{7}$	1798-1810
4 0	CH	$n$ , $C_{\delta}H_{7}$	1 8 9.2 - 1 9 1.8
4 1	CH	$i$ , $C_1 B_7$	209.8-217.5
4 2	N	$i$ . $C_1H_7$	1990-2000
4 8	CH	CH:	2 1 5.4

# 特開昭59-172486 (61)

# また同様の方法で次のものを製造した:

化合物	Q	Ar	R¹	● 点点
44	N	2A-Cl2-C6H8	n. C. H.	1522
4 5	N	4 -C 1 -C4 H4	n. C <sub>8</sub> H <sub>7</sub>	1948
4 6	N	2-Br, 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	n.C, H,	1 8 1.0
4 7	CB	4 - F - C <sub>0</sub> B <sub>4</sub>	n. C <sub>1</sub> H <sub>7</sub>	1751
4 8	N	2-C1-C.H.	n. C, H,	1622
4 9	N	$4-Br-C_6H_4$	n. C <sub>1</sub> H <sub>1</sub>	2 0 1.5
5 0	CH.	2-C1,4-F-C,H2	$n.C_3H_7$	1 6 1.6

#### 夹 施 例 4.5

4 - [ 4 - [ 4 - [ (8 - プテルテトラヒドロ - 1 , 8 - テアゼン - 8 - イリデン) アミノ ) フ

クションを補集し、溶離剤を蒸発させた。残密を 4-メチルー2-ペンタノンから結晶させた。生 成物を炉別し、乾燥し、シヌー4-[4-[4-[[2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1H-1,2,4-トリナソル-1-イルメチ ル)-1,3-ジオキソラン-4-イル]メトキ シ)フエニル]-1-ピペラジニル]-N-(3 -プチルチトラヒドロ-2H-1,3-チアジン -2-イリデン)ペンセンアミン38部(68年) を得た; 触点1908で(化合物51)。

# **実 施 例 4 6**

4 - 〔4 - 〔4 - 〔(8 - メテル2(8 H) -テアソルイリデン)アミノ〕フエニル〕 - 1 - ピ ペラシニル〕フエノール 8 部、シス - 2 - (2 。 4 - シクロロフエニル) - 2 - (1 H - イミアソ ル - 1 - イルメテル) - 1 。3 - ジオキソラン -4 - メタノールメタンスルホネート(エステル)

エニル〕-1-ピペラジニル〕フエノール88部、 シスー2~(2,4~シクロロフエニル)~2~ (18-1,2;4-トリアソル-1-イルメチ タンスルホネート(エステル)42郎、炭酸カリ 1.4 部及び2 - プロパノール1 8 0 部の混合 物を 8 時間撹拌し且つ凝流させた。更化シス~ 2 - (2,4-ジクロロフエニル) - 2 - (1*H* -2,4-トリアゾル・1-イルメチル}-1 3 - ジオキソラン・モーメタノールメタンスル ホネート(エヌテル)21部を加え、攪拌を還統 祗度で2日間続けた。冷却後、水300部を加え た。沈殿した生成物を炉別し、水及び2~プロペ ノールで洗浄し、乾燥し、戸過し、そして蒸発さ せた。残渣をシリカケル上で、溶離剤としてトリ クロロメタン及びメタノール (9 9:1 容量部)の 義合物を用いて、炉油によつて精製した。鉄フラ

3.5部、炭酸カリウム1.4部及び2-プロパノール1.60部の混合物を週末まで提拌し且つ遺流させた。更にシス-2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1.2-ジグルー1-ジグルー1-ジグルー1-ジグルー1-ジグルー1-ジグルー1-ジグルー1-ジグルー1-ジグルー1-ジグルー1-ジグルー1-ジグルー1-ジグルーに(2-(2-(2-1)-2-ジー2-(1.2-ジブルー1-ジグルー1-ジブルー1

# 特開昭59-172486 (62)

エニル] - 1 - ピペラシニル] - N - (3 - メチル・2 (3B) - チアソルイリデン) ペンセンアミン 4.1部(7 4 5)を得た;融点1 9 2 3℃(化合物 5 2)。

また関様の方法で寸のものを製造した:
シス-4-[4-[4-[2-(2,4-レクロロフエニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イルメテル)-1,3-ゼオギソラン-4-イル]メトギシ]フエニル]-1-ピペラジニル]-N-(3-エテル-2(H)-デアゾルイリデン)ペンセンアミン;酸点1568℃(化合物53);

シス-4-[4-[4-([2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1ガーイミダソル-1-イルメテル)-1,3-ジオキンラン~4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]-N
-(3-エテル-8(3ガ)・チアソルイリデン)

u = 4 - (4 - (4 - (2 - (2, 4 - u))) u = 2 - (1H - 4 + v) - 1 - (1H - 4 + v) - (1H - 4 + v) - 1 - (1H - 4 + v) x + x + y - 1 - (1H - 4 + v) - (8 - (1 - x + v) - 2 + (3H) - y

サアソルイリデントペンセンアミンに融点1161

℃(化合物58);及び

ペンセンアミン: 酸点1630℃(化合物54);
シス・4~〔4~〔4~〔〔2~(2、4~レク
ロロフエニル)-2~(1B-1、2、4~トリ
アゾル-1-イルメチル)-1、3- ジオギソラ
ン・4~イル〕メトキン〕フエニル〕-1-ピペ
ラレニル〕-N-(3-メチル-2(3B)~テ
アゾルイリデン)ペンセンフミン;酸点177.5
℃(化合物55);

シス・4~〔4~〔4~〔〔2~〔2,4~シク ロロフエニル・2~〔1日~イミダゾル・1~イ ルメテル〕~1,3~シオキソラン・4~イル〕 メトキシ〕フエニル〕~1~ピペラシニル〕~N ~〔3~〔1~メテルプロピル〕~2〔3日〕~ テアナルイリデン〕ペンセンアミン;融点160.4 ℃(化合物56);

シス-4-[4-[4-[[2~(2,4-*ジク* ロロフエエル) - 8 - (t*H* - 1,8,4-トリ

アソルイリヂン]ペンセンアミン;酸点1786 ℃(化合物59)。

# 寒 施 例 47

プロモエタン Q 5 部、シス~3~(4~(4~ (4~(22~(2,4~)) クロロフエニル)~ 2~(1月~イミダゾル~1~イルメテル)~1 ,3~ジオキソラン~4~イルメトキシ〕フエニ ル〕~1~ピペラジニル〕フエニル〕~2、4~ イミダゾリジンジオン4部、炭酸カリウム Q 7 部 及びシメテルスルホキシド100部を水に住いだ。 生成物をジクロロメタンで抽出した。抽出をを で洗浄し、乾燥し、炉過し、そして蒸発させた。 びたみびメタノール(9 Q 5:Q 5 容低部の は合物を用いて、カラムクロマトクラフィーによ つて精製した。純フラクションを捕集し、溶離

# 特園昭59-172486 (63)

を蒸発させた。接続を4-メテル-2-ペンタノンから結晶させ、シスー3-〔4-〔4-〔4-〔〔2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-( 1H-イミダゾル-1-イルメテル)-1,3-ジオ中ソラン-4-イル〕メトヤシ〕フエニル〕 -1-ピペラジニル〕フエニル〕-1-ピペラジニル〕フエニル〕 2,4-イミダゾリジンジオン1.8部(435) を得た;腋点1936℃(化合物60)。

#### 突 施 例 48

シス・8 - [4 - [4 - [4 - [[2 - [2 - [2 , 4 - レクロロフエニル] - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアソル - 1 - イルメナル] - 1 , 8 - シオキンラン・4 - イル]メトキシ]フエニル] - 1 - ピペラシニル]フエニル] - 8 - メチル - 2 , 4 - イミダソリシンジオン 5 郎、5 0 多水栗化ナトリウム分散体 0.3 8 部及びジメテルスルホキシド1 0 0 郎の混合物を発泡が終了するまで操律

した。1~プロモプロペン101部を加え、攪拌 を宣温で1時間続けた。反応混合物を水に注いだ。 生成物をソクロロメタンで抽出した。抽出液を水 で洗浄し、乾燥し、炉過し、そして蒸発させた。 残波をシリカゲル上で、溶離剤としてまずトリク ロロメタン及びメタノール(98:1容量部)の 混合物、次化トリクロロメタン及びメダノール (995:05容量部)の混合物を用いて、カラ ムクロマトクラフイーによつて精製した。純フラ クションを捕集し、溶離剤を蒸発させた。改渣を エタノールから結晶させ、シス・3-[4-[4 - [ 4 - [ [ 2 - | 2 , 4 - リクロロフエニル ] - 2 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 1 - イ ルメテル) - 1 , 3 - ジオキソダン - 4 - イル ] メトキシ]フエニル] - 1 - ピペラジニル]フエ ニル] - 5 - メチル - 1 - プロピル - 2 , 4 - イ ミグゾリジンシオン24部(448)を得たく敵

点1337℃(化合物61)。

また同様の方法で次のものを製造した:

ンス-1-プテル-3-[4-[4-[4-[2 -(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1H-1,2,4-トリアプル-1-イルメテル)-1 ,3-ジオキンラン-4-イル)メトキシ]フエ ニル]-1-ピペラジニル)フエニル]-5-メ テル-2,4-イミダブリジンジオン;酸点 1321℃(化合物62);

シス-3-〔4-〔4-〔4-〔〔2-〔2,4 -ジクロロフエニル〕-2-〔1H-イミダサル -1-イルメテル〕-1,3-ジオギソラン-4 -イル〕メトギシ〕フエニル〕-1-ピペラシニ ル〕フエニル〕-1-エテル-5-メテル-2, 4-イミダソリジンシオン; 融点159.6℃〔化 合物63〕;

シスー8~じ4~〔4~〔4~〔〔8~〔8,4〕

- レクロロフエニル) - 2 - ( I H - 1 , 2 , 4 - トリアゾル - 1 - イルメチル ) - 1 , 8 - ジオ サンラン - 4 - イル ] メトキシ ] フエニル ) - 1 - ピペラ ビニル ] フエニル ) - 1 , 8 - ジメチル - 2 , 4 - イミダソリシンジオン; 融点 1 7 1 8 ℃ (化合物 6 4 ) ;

シス~8~〔4~〔4~〔4~〔2・4 - ジクロロフエニル)-2~(1 H~1、2、4 - トリアゾル-1~イルメチル)-1、3~ジオ キソラン-4~イル〕メトキン〕フエニル〕-1 ~ピペラジニル〕フエニル〕-1~エチル-5~ メチル-2、4~イミメソリジンジオン:融点 1545℃(化合物65);

シス-3-[4-[4-[4-[[2-(2-(2-4)]
 - シクロロフエニル) - 2-(1 H-イミダブル
 -1-イルメテル) - 1,8-ジオキンラン - 4
 -イル]メトキシ]フエニル] - 1-ピペラジニ

特問昭59-172486 (84)

ル ) フエニル ) - 5 - メテル - 1 - プロピル - 2 , 4 - イミダソリジンジオン; 触点 1 4 2 0 ℃ (化合物 6 6 );

シス-1-プチル-8-[4-[4-[2 -(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1*H*-イミダゾル-1-イルメチル)-1,8-ジオキ ソラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-5-メチル-2,4 -イミダゾリシンシオン; 触点1238℃(化合 物 67); 及び

ンス・3 - [4 - [4 - [4 - [[2 - (2 , 4 - Vクロロフエニル] - 2 - (1 H - イミダゾル - 1 - イルメテル) - 1 , 8 - ジオ中ソラン - 4 - イル]メト中シ]フエニル] - 1 - ピペラジニル]フエニル] - 1 , 5 - ジメテル - 2 , 4 - イミダゾリンンジオン; 融点1943℃(化合物68)。

チルー5、5 - ジメチルー2、4 - イミダンリシンシオン32郎(888)を得た、融点1650 ℃(化合物70)。

また同様の方法で次のものを製造した:

$$CH_{\bullet} C \downarrow CH_{\bullet} - O - O - N - N - N - R^{1}$$

$$CH_{\bullet} CH_{\bullet} - O - O - N - N - R^{1}$$

$$CH_{\bullet} CH_{\bullet} CH_{\bullet}$$

化合物 私	Q	R1	3℃ 点倒
7 0	N	.i . C. H.	1 2 9.6
7 1	N	CH <sub>3</sub>	1 8 0.7
7 2	N	$n$ , $C_3$ $H_7$	203.4
7 3	N	n. C. H.	1826
7 4	CH	CH <sub>3</sub>	2285
75 '	CB	Ca Hs	1906

# 奖 趙 例 40

化合物	Q	R1	融点 °C
7 6	CH	$n$ , $C_3 H_7$	1080
7 7	CH	$i$ . $C_1H_7$	1 2 5.6
7 8	CH	$\pi_* C_4 H_b$	1 3 3 0
7 9	CH	$C_2H_0O(CH_2)_2$	1 3 3 0
8 0	CH	CH <sub>2</sub> O (CH <sub>2</sub> );	1526
8 1	CH	$n_*C_*H_7O(CH_2)_2$	1 4 5.6
8 2	CH	i. C <sub>1</sub> H <sub>7</sub> O (CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	1 4 9. 7
8 8	CH	$i_* C_2 B_7 - C B_2$	1441
8 4	CH.	т, C <sub>3</sub> H <sub>11</sub>	7 9.2
8 5	CH	CH, OCH,	1221
8 8	CH	$C_2H_3(CH_3)CH$	109.9
8 7	CH	C <sub>B</sub> H <sub>T</sub> (CH <sub>B</sub> ) CH ·	1 2 9, 1
8 8	CH	$i, C_{\mathfrak{p}}H_{\mathfrak{T}}(CH_{\mathfrak{p}})_{\mathfrak{p}}$	1 8 7.4
8 9	CH	$C_3H_0$	1111
90	Ņ	CH,O (CH,),	1795

化合物			••••••
Æ	Q	R1	<b>酸点℃</b>
9-1	N	n. C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> ~ (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1 6 8,0
9 2	CH	CH <sub>2</sub> =CH - CH <sub>2</sub>	1 1 9.7
9.8	N	$i.C_3H_7O(CH_2)_1$	1 2 6.8
9 4	CH	$i.C_zH_zO(CH_z)_z$	1512
9 5	CH	2-C1-4-29EV=1	1908
9 6	N	$C_2H_2$ ( $CH_2$ ) $CH$	150.1
9 7	N	2-C1-4-ピリミシニル	196.5
98	N	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	1861
9.9	N	i. $C_1H_7CH_2$	1982
100	CH	CH, OCII;	1221
101	N.	$i. C_2 H_7 (CH_2)_2$	176.9
102	N	n. C, H,	1680
103	CH	HC □ C - CH <sub>8</sub>	199.B

ヒドラジンカルポン酸エテル1郎、シス・〔4 ル)~2~(1月~1、2、4~トリアゲル~1 -イルメテル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イ · ルメトキシ〕フエニル〕 - 1 - ピペラジエル〕フ エニル〕カルパミン酸フエニル5部、N.N-ジ メナル・4ーピリシンアミン1部及び1,4ーシ オ中サン100郎の混合物を一夜攪拌し且つ還流 させた。反応混合物を冷却し、水に注いだ。生成 物をジクロロメタンで抽出した。抽出液を水で洗 **浄し、乾燥し、そして蒸発させた。残液を4-ょ** チルー2-ペンタノンから結晶させた。生成物を 炉別し、2-プロペノール40部及び水75部の 混合物中で50多水酸化ナトリウム溶液で5節と、 共に、金ての固体が静放になるまで撹拌した。と の諮詢を酢酸で中和し、生成物をジクロロメタン

で抽出した。抽出液を乾燥し、炉温し、そして蒸 発させた。残狡をシリカゲル上で、榕離剤として トリクロロメタン及びメタノール(98:8容量 部)の混合物を用いてカラムクロマトクラフィー によつて精製した。純フラクションを捕集し、終 離剤を蒸発させた。残液を8~プロパノン中で砕 解した。生成物を沪別し、140℃で48時間乾 嫌し、シス・4~〔4~〔4~〔4~〔〔2~ (2, 4-90007120) - 2 - (18-1). 2 . 4 - トリアソル - 1 - イルメチル) - 1 . 8 - ジオキソラン・4-イル ] メトキシ ] フェニ ル]・1 ~ピペラジニル]フエニル] ~ 1 , 2 , 4~トリアゾリシン-8,5~シオン25部(58 ゞ)を得た;融点2108℃(化合物104)。 また門様の方法で次のものを製造した: VX-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4 - ソクロロフエニル) - 2 - (18 - イミメソル

-1-イルメテル)-1,8-ジオキソラン-4 -イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニ ル]-1,2,4-トリアゾリジン-8,5-ジ オン; 酸点25 c0℃(化合物105)。

# 夹 站 例 5 1

**実 旅 例 5 0** 

A1.46部、シス-4-〔4-〔4-〔4-〔〔8-〔8,4-ジクロロフエニル〕-2-〔1B-イミダゾル-1-イルメテル〕-1,8 -ジオキンラン-4-イル〕メトキシ〕フエニル〕 -1-ピペラジニル〕フエニル〕-1,2,4-トリアゾリジン-8,5-ジオン4部、水酸化カ リウム1部及びジメテルヌルホキシド100部の 混合物を強温で2時間提搾した。反応混合物を水 に注ぎ、生成物をジクロロメタンで抽出した。抽 出液を水で洗浄し、乾燥し、炉港し、そして蒸発 させた。残渣をシリカケル上で、溶解剤としてト リクロロメタン及びメタノール(99.8:0.5容

# 特別昭59-172486 (86)

数部 ) の混合物を用いて、カラムクロマトダラフィーによつて特製した。純フラクションを捕集し 溶離剤を蒸発させた。残渣を4−メチル−2 −ペ ンタノンから結晶させ、シス−4 − [4 − [4 − [4 − [[2 − (2,4 − シクロロフエニル) − 2 − (1 B − イミダブル−1 − イルメチル) − 1 、8 − ジオギソラン − 4 − イル]メトギン]フエ ニル] − 4 − ピペラジニル]フエニル] − 1,2 ージエチル−1,2,4 − トリアゾリジン − 3,5 5 − ジオン 2 2 部 ( 5 1 ダ ) を得た; 融点1804 ℃(化合物106)。

同様の方法に従い、適当な出発物質の当盤を用いて、また次のものを製造した:

- イル ] メトキン ] フエニル ] - 1 - ピペラジニ シス - 1 , 2 - ジプチル - 4 - [ 4 - [ 4 - [ 4 - [ 4 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフエニル ] - 2 -

(Iガーイミダソル・1 - イルメテル) - I,3
- ジオキソラン・4 - イル]メトキシ]フエニル]
- 1 - ピペラジニル]フエニル] - I,2,4 トリアゾリジン - 3,5 - ジオン;酸点1 4 1 4
℃(化合物110);
シス・4 - [4 - [4 - [[8 - [2,4
- ジクロロフエニル) - 2 - (1ガー1,2,4
- トリアゾル・1 - イルメテル) - 1,8 - ジオ
ヤソラン・4 - イル]メトキシ]フエニル] - 1
- ピペラジニル]フエニル] - 1,2 - ジプロピ
ルー1,2,4 - トリアゾリジン - 3,5 - ジオ
ン;酸点1391℃(化合物111);
シス-1,2-プテル・4 - [4 - [4 - [4 -

 ル]フエニル] - 1 , 2 - ジプロピル - 1,, 2 , 4-トリアゾリジン-3,5-ジオン;融点 1507℃(化合物107); VX-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4 - ジクロロフエニル ) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアソル・1・イルメチル)-1,3-ジオ 中ジラン・4-イル〕メトキシ〕フエニル〕~1 - ピペラジェル ] フエニル ] - 1 , 2 - ジエチル - 1 , 2 , 4 - トリアソリジン - 3 , 5 - ジオン - 8 . 5 - ジオン;融点 1 3.5℃ (化合物 108); シスー4-[4-[4-[4-[[2-(2.,4 -99007111) - 2 - (1H - 1, 2, 4)- トリアソル・1・イルメチル)‐1.3‐ジオ キソラン・4ーイル〕メトキシ〕フエニル〕・1 - ピペラジニル】フエニル】 - 1 , 2 - ジメチル - 1 , 2 , 4 - トリアソリジン - 3 , 5 - ジオン; 融点 1 9 9 8 ℃ (化合物 1 0 9 );

ル ) - 1 , 8 - ジオキソラン・4 - イル ] メトキ
シ ] フエニル ] - 1 - ピペラジニル ] フエニル ]
- 1 , 2 , 4 - トリアソリジン - 8 , 5 - ジオン;
融点 1 8 0.1 ℃ (化合物 1 1 2 ); 及び
シス・4 - [4 - [4 - [4 - [[2 - (2 , 4
- ジクロロフエニル ) - 2 - (1 H - イミダゾル
- 1 - イルメテル ) - 1 , 8 - ジオキソラン - 4
- イル ] メトキシ ] フエニル ] - 1 - ピペラジニ
ル ] フエニル ] - 1 , 2 - ジメテル - 1 , 2 , 4
- トリアソリジン - 3 , 5 - ジオン; 融点 2 0 4.7
℃ (化合物 1 1 3 )。

# 突 旅 例 5 2

# 特爾昭59-172486 (67)

リアゾリジン-3,5~ジオン88部、水酸化カ リウム 1.2 郎及び シメテルスルホキシド100部 の挽拝された混合物に1,8-シプロモプロパン 25部を滴下した。添加終了後、攪拌を30分間 続けた。反応混合物を水に注いだ。生成物をジク ロロメタンで抽出した。抽出放を水で洗浄し、乾 嫌し、炉過し、そして蒸発させた。残渣をシリカ **かれ上で、溶離剤としてトリクロロメタン及びメ** タノール(98:2容量部)の混合物を用いて、 カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純 フラクションを捕集し、格離剤を蒸発させた。残 液を1・プタノールから結晶させ、シス・2・ [4-[4-[4-[[2-[2,4-2000 フエニル) - 2 - (1ガ-1,2,4-トリアソ ルーI-イルメテル)-1,3-Vオキソラン-4 - イル〕メトキシ〕フエニル〕 - 1 - ピペラジ ニル〕フエニル〕 ジヒドロ・1 H , 5 H~ピタゾ

ロ [ 1 . 8 - a ] [ 1 . 8 . 4 ] テトラゾール・ 1 . 3 ( 2 H ) - シオン 5 1 部を得た; 触点 2 2 3 8 ℃ (化合物 1 1 4 )。

また同様の方法で次のものを製造した:

シス・2 - 〔4 - 〔4 - 〔4 - 〔〔2 - 〔2 , 4 - ゼクロロフエニル) - 2 - 〔1月 - イミダブル - 1 - イルメテル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル〕メトキシ〕フエニル〕 - 1 - ピペラジニ ル〕フエニル〕ゼヒドロ - 1月 , 5月 - ピラゾロ 〔1 , 2 - α〕〔1 , 2 , 4〕トリアゾール - 1 , 3 (2月) - ジオン;融点249.2℃(化合物 115);

シス~8-[4-[4-[4-[[8-(8,4 - シタロロフエニル)-8-(1月-1,8,4 - トリ丁ゾル~1-イルメテル)-1,8-ジオ 牛ソラン-4-イル〕メトキン〕フエニル〕-1 - ピペラジニル〕フエニル〕-5,6,7,8-

サトラヒドロー1 H - [1,2,4]トリアソロ
[1,2-a]ピリメシン-1,3(2H)-ジ
オン:酸点1947℃(化合物116);及び
シス-2-[4-[4-[4-[2-(2,4
- ジヒドロフエニル)-2-(1H-イミメソル
- 1-イルメテル)-1,3-ジオキソラン-4
- イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニ
ル]フエニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ
- 1 H - [1,2,4]-トリアソロ[1,2a]ピリメシン-1,3(2H)-ジオン:酸点
200.5℃(化合物117)。

# 実 施 例 5 8

 ジクロロメタン260部中のシス-N-[4-[4-[4-[(2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1B-1,2,4-ドリアゾル-1-イルメテル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フエニル]-1-ピペラジニル]

フエニル ] - N'- (2 - ヒドロキシエチル) - N' - メチルテオウレア 5.4 部の機拌された懸得骸化、 ンクロロメダン130畝中の塩化チオニル 1.B 2 部の密放を商下した。温度を氷ノ塩俗中で冷却し て0℃以下に保持した。松加終了後、攪拌を嵐温 で2時間続けた。反応提合物を炭酸水果ナトリウ ム榕被中で中和した。潜を分離した。有機層をシ リカケル上で、溶離剤としてドリクロロメタン及 びメタノール(88:1容量部)の混合物を用い て、炉道によつて糟製した。純フラクションを捕 集し、溶離剤を蒸発させた。残瘡をエタノールか ら結晶させ、シス・4‐〔4‐〔4‐〔〔2 ‐ , 2 , 4 ~トリアソル-1-イルメチル)-1 , 3 - ジオキソラン・4 - イル〕メトキシ〕フエニ ル ) - 1 - ピペラジニル ] - N - ( 8 - メテル -2~チアソリソニリデン)ペンセンアミンL7郎

[895]を得た; 融点 1645℃ (化合物 118)

同様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用いて、また次のものを製造した:

$$C_{H_{\bullet}} C_{I}$$

化合物系	Q	R1	塩または 塩基型	党点领
119	CH	$C_1H_1$	塩基	1 4 2 7
1 2 0	CH	$i \cdot C_1 H_T$	塩基	1831
181	N	$C_1H_0$	C <sub>t</sub> H <sub>t</sub> OH	1481
1 2 2	N	C <sub>t</sub> H <sub>s</sub> (CH <sub>s</sub> )CH	塩基	1 2 5. 5
1 2 3	CH	$i$ . $C_1H_{i,1}$	塩基	1049-1084
124	CH	n. C. H.	塩基	649-736

化合物	Q	R¹	塩または 塩基型	MA C
1 2 5	N	n. C <sub>2</sub> H <sub>7</sub>	塩基	1788-1756
126	<b>N</b>	i. C.H.	塩基	1791-1801
127	CH	$CR_{z}$	塩姜	1528
128	N	i. C <sub>i</sub> H <sub>9</sub>	塩姜	1897
129	·CH	$n$ , $C_3H_7$	塩 基	1 4 9.2
180	N	#. C. H.	塩器	1 6 7. 7
181	CH	n. C.H.	塩基	1 1 7.7
132	CH	$(C_2H_0)_2CL$	7 塩基	8 6. 3
183	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) CH	CH <sub>s:</sub> 塩姜	1264
184	N	$(C_2H_6)_2CH$	塩基	1 2 3 2
1 3 5	N	n. C. H.	塩基	1 7 6.6
186	N	C <sub>t</sub> H <sub>t</sub> (CH <sub>t</sub> ) CH	CH。 塩基	1721
187	N	i. C <sub>1</sub> B <sub>11</sub>	塩基	183.5
188	N	#. C.H.(CH	()CE 塩基	1661
189	N	$C_4H_8$	塩基	165.2
140	CA	. C <sub>0</sub> H <sub>3</sub>	$H_{\bullet}O$	9 7.7

# 夹 施 例 5 4

**ジクロロメタン130部中のシス−N−〔4-**[4-[4-[[2-(2,4-9/107x= ル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアソル - 1 ~イルメナル)~1.8~ジオキソラン~4~イ ル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジコル] フエニル ] - N'- (1-エチルプロピル) - N'-(2-ヒドロキシエチル)ウレア5部の攪拌され 且つ冷却(氷浴)された整核に塩化チオニル26 部を加え、金体を宝温で1時間攪拌した。反応混 合物を炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、層を分 難した。有機相をシリカケル上で、路離剤として トリクロロメタン及びメタノール(995:0.8 軽量部) の混合物を用いて炉造した。炉液を蒸発 させ、残骸をエタノールから結晶させ、シス・4~ -[4-[4-[2-(2,4-*V*/pp/z ユル ) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアソルー

1 - イルメチル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 -イル〕メトキシ〕フエニル〕 - 1 - ピペラジニル〕 - N - [3 - (1 - エチルプロピル) - 2 - オキ サソリジニリデン〕ペンセンフミドも3部(89 ま)を得た、酸点1781℃(化合物141)。

同様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用いて、また次のものを製造した:

$$C_{H} = C_{H_{1}-0} - C_{1}$$

$$C_{H_{2}-0} - C_{1}$$

$$C_{H_{3}-0} - C_{1}$$

$$C_{1} - C_{2}$$

$$C_{1} - C_{3}$$

$$C_{1} - C_{4}$$

$$C_{2} - C_{4}$$

$$C_{3} - C_{4}$$

$$C_{4} - C_{4}$$

$$C_{4} - C_{4}$$

$$C_{5} - C_{4}$$

$$C_{6} - C_{4}$$

$$C_{7} - C_{4}$$

$$C_{8} - C_{4}$$

$$C_$$

化合物系	Q	R <sup>1</sup>	27 点蝴
1 4 2	CH	C, H,	1925
1 4 8	N	CB <sub>s</sub>	1 8 7.0
144	N	C, H,	1 4 9.1

化合物	Q.	R1	離点℃
1 4 5	N	в. С₃Н <sub>7</sub>	1440
146	N	n. C. H.	1 8 5. 6
1 4 7	N	i. C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1891
1 4 8	N	$C_2H_3$ ( $CH_3$ ) $CH$	175.8
1 4 9	N	$i$ . $C_i H_{11}$	1 4 9.7
150	N	$C_2H_3$ ( $CH_3$ ) $CHCH_3$	1191
151	N	i. C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	1 4 9. 8
1 5 2	N	ж. С <sub>в</sub> Н <sub>7</sub> (СН <sub>8</sub> ) СН	1 5 0 1
1 5 3	CH	$C_2H_3$ $(CH_2)CH$	1 4 3.3

#### **疾 施 例 5 5**

- ジオキソラン・4・イル〕メトキシ〕フエニル〕 - 1 - ピペラジニル ] フエニル ] - N'- ( 2 - ヒ Pロキシエデル) - N'~(1-メチルプロピル) チョウレア88部を一部づつ加えた。添加終了後、 攪拌を1時間続けた。反応混合物を炭酸水素ナト リウム榕骸で中和し、層を分離した。有機相をシ リカゲル上で、容離剤としてトリクロロメタン及 びメタノール(99:1容量部)の混合物を用い て伊通した。伊赦を蒸発させ、残済をシリカゲル 上で、啓離剤としてメチルペンセン及びエタノー ル(90:10容量部)の混合物を用いて、カラ ・ムクロマトグラフィー(HPLC)によつて精製 した。純フラクションを捕集し、溶離剤を蒸発さ せた。残骸をシリカゲル上で、路離剤としてトリ クロロメタン及びメタノール(97:3容量部) の混合物を用いて、HPLCによつて分離した。

第一フラクションを指集し、略離剤を蒸発させ

ピペラジニル]ペンセンアミンQ8部(10系) を得た;触点1210℃(化合物155)。

また同様の方法で次のものを製造した:

ンス-1-[4-[4-[4-[(2-(2,4
- ジクロロフエニル)-2-(1ガーイミダブル
-1-イルメテル)-1,3-ジオギンラン-4
-イル]メトギシ]フエニル]-1-ピペラジニ
ル]フエニル]-3-(2-メテルプロピル)2-イミダブリジンテオン: 酸点1653℃(化
合物156); 及び

シス-4-〔4-〔4-〔〔2-〔2-〔2,4-ジク ロロフエニル〕-2-〔1H-イミダゾル-1-イルメチル〕-1,3-ジオキソラン-4-イル〕 メトキシ〕フエニル〕-1-ピペラジニル〕-N -[3-〔2-メチルプロピル)-2-チアソリ ジニリデン〕ペンセンアミン;酸点1346℃ {化合物157}。

#### **與施** 例 5 6

ジクロロメタン130部中の塩化チオニル 32 部の撹拌された溶液に、氷ノ塩裕で冷却しながら 0 ℃以下の温度で、C 2 6 0 部中のシス-N-[4-[4-[4-[(2-(8,4-2)00 フェニル) ~ 2 ~ ( 1 # ~ 1 , 2 , 4 ~ トリアソ ルー1-イルメチル)-1.8-ジオキソラン-4~イル〕メトキシ〕フエニル〕 - 1~ピペラシ ニル〕フエニル〕 - N - エチル - N - (3 - ヒド ロキシプロピル)ウレア55部の粉液を摘下した。 添加終了後、攪拌を1時間続け、金体を室径にし た。との混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で中和 し、層を分離した。有機層をシリカゲル上で、溶 難剤としてまずトリクロロメタン及びメタノール (98:2容量部)の混合物並びにトリクロロメ メン及びメタノール(95:5容量部)の混合物、 次にトリクロロメタン及びメタノール(85:8

フエニル) - 2 - (1 年 - 1 , 2 , 4 - トリアソ ルーミーイルメテル) - ミ 。8 - ジオ中ソランー 4-4ル〕メトキシ〕フエニル〕・1-ピペラジ ニル] - N - エチル - N - (8 - ヒドロキシプロ ピルトテオウレア 7.3 部の溶放を砌下した。 添加 終了後、攪拌を1時間続けた。混合物を炭酸水素 ナトリウム溶液で中和し、脂を分離した。有機層 を蒸発させた。残液をシリカケル上で、齢離剤と してトリクロロメタン及びメタノール(99:1 容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラ フィーによつて精製した。第二のフラクションを 拍集し、溶離剤を蒸発させた。残盗を酢酸エチル から結晶させた。生成物を形別し、80℃で乾燥 ピストルにて乾燥し、シスー4-〔4-〔4-[[2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-( 1 ) / - 1 . 2 . 4 - トリアゾル - 1 - イルメテ ル)‐1,3‐ジオキソラン‐l‐イル〕メトキ 容量部)の機合物を用いて、カラムクロマトタラフィーによつて 2 回特製した。純フラクションを 捕集し、溶離剤を蒸発させた。残液をエタノール から結晶させ、シスー 4 ー 〔4 ー 〔4 ー 〔2 ー (2 , 4 ー ジクロロフエニル) ー 2 ~ (1 H ー 1 , 2 , 4 ー トリアゾルー1 ー イルメチル) ー 1 , 8 ー ジオキソランー 4 ー イル 〕 メトキシ 〕 フエニ ル 〕 - 1 ー ピペラジニル 〕 - N ~ (3 ~ エテルー テトラヒドロー 2 H ー 1 , 3 ー オキサジンー 2 ー イリデン)ペンセンアミンアルコール (1:1) 2 6 部 (4 5 ぎ)を得た:融点1015℃ (化合 物158)。

#### 実 施 例 5 7

レクロロメタン 1 8 0 部中の塩化チオニル 2 4 部の溶液化、氷/塩浴で冷却しながら 0 ℃以下の 塩度で、レクロメタン 2 6 0 部中のシスー N/~ 〔4~〔4~〔4~〔4~〔8 . 4~レクロロ

シ]フエニル] - 1 - ピペラシニル] - N - (8 - エテルーテトラヒドロ - 2 H - 1,8 - チアジン・2 - イリデン) ペンセンアミン 3.1 部 (48 お)を得た:融点 1604℃(化合物 159)。

また同様の方法で次のものを製造した:

レス・4 - [4 - [4 - [2 - (2 , 4 - U)

ロロフエニル) - 2 - (1 H - イミダソル - 1 - イルメテル) - 1 , 3 - レオキソラン・4 - イル ]

メトキン]フエニル ] - 1 - ピペラピニル ] - N

- (3 - エテル・テトラヒドロー 2 H - 1 , 3 - チアピン・2 - イリデン)ペンセンフミン;融点

1 3 1.5℃(化合物 1 6 0 ); 及び

レス・4 - [4 - [4 - [[2 - (2 , 4 - U)

ロロフエニル) - 2 - (1 H - イミダソル・1 - イルメチル) - 1 , 3 - ピオキソラン・4 - イル ]
メトキン]フエニル ] - 1 - ピペラピニル ] - N

- (3,4,5,6-**サト**ラヒドロ-8-(1-

# 持開昭59-172486 (71)

メナルエテル) - 2 H - 1 , 8 - チアジン - 2 -イリデン)ペンセンアミン、融点 1 8 C 8 ℃ (化 合物 1 6 1 )。

# 突 施 例 58

ックロロメメン130部中の塩化チオニル32
部の機律された溶液に、10℃以下の温度で、C280部中のシス-N-プテル-N-[4-[4]
-[4-[2-(8,4-ジクロロフエニル)-8-(1月-1,2,4-トリアゾル-1-イルメテル)-1,3-ジオキソラン・4-イル]
メトキン]フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)チオウレア8部の溶液を摘下した。添加終了後、機律を1時間続けた。反応混合物を炭酸水案ナトリウム酸で中和した。痛を分離した。有機和としてまずクロコメタン及びメタノール(89:1容量部)

の混合物、次ドトリクロロメタン及びメタノール(98:8容量部)の混合物を用いて、カラムクロマトグラフィーによつて8回精製した。純フラクションを捕殺し、酵離剤を蒸発させた。残液をエタノールから結晶させた。生成物を伊別し、乾燥し、シス・1・ブチル・3・〔4~〔4~〔4~〔4~〔4~〔~~~〕 マニル)・2・(133-1・2・4・ソラン・4・イル】メトキシ】フェニル〕・1・8・ジオキンシーへ1・1・8・6~テトラヒドロ・2(日)・ピリミジンチオン27部(34ヵ)を得た;酸点1591℃(化合物162)。

- イル ] メトキシ] フエニル ] - 1 - ピペラシニル ] フエニル ] - 3 - エチルテトラヒドロ - 3 (1B) - ピリミジンチオン; 融点 1 6 8.8℃ (化合物 1 6 3 );

シス-1-[4-[4-[4-[2-(2,4 - ンクロロフエニル)-2-(1B-1,2,4 -トリアゾル-1-イルメテル)-1,3-ジオ キソラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1 - ピペラシニル]フエニル]-3-エテルテトラ ヒドロ-2(1B)-ピリミシンテオン: 融点 1942℃(化合物164); 及び

ンス-1-プチル-8-[4-[4-[12 -(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1H-イミダゾル-1-イルメテル)-1,3-ジオキ ソラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]フエニル]-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリミジンチオン: 融点1627℃ (化合物165)。

# **疾 施 例 5 9**

\*酸60部中のシス・N'- [4-[4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1月-イミダゾル-1-イルメチル)-1,8 -ジオやソラン・4-イル]メトキシ〕フエニル〕 -1-ピペラジニル〕フエニル〕・N-(2,2 -ジメトキシエチル)・N-エチルチオウレア? 部でを1時間提押した。全体を蒸発させた。 機能をジクロロメタンに溶解した。反応混合物を 炭酸水菓ナトリウム溶液で中和した。腐を分離した。有機層を乾燥し、伊過し、そして蒸発させた。 残液を4-メチル-2-ペンタノン及び2,2'-オキンピスプロペンから結晶させ、シス・4-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフエニル)-2-(1月-イミダゾル-1-イルメチル) -1,8-ジオヤソラン-4-イル】メトキシ〕

特面昭59-172486 (72)

フェニル]-1-ピペタシニル]-N-(8-エ チル-5-メトキシ-2-チアンリシニリデン) ペンセンアミン6部(89%)を得た;酸点 1580℃(化合物166)。

また同様の方法で次のものを製造した:

シス-4-[4-[4-[2-(2-(2,4-ジク
ロロフエニル)-2-(1月-1,2,4-トリ
アゾル-1-イルメテル)-1.3-ジオギンラ
ン-4-イル]メトギシ]フエニル]-1-ピペ
ラジニル]-N-[5-メトギシ-3-(フエニ
ルメテル)-2-テアゾリジニリデン]ペンセン
アミン; 酸点868℃(化合物167);
シス-4-[4-[2-(2-(2,4-ジク
ロロフエニル)-2-(1月-イミドジル-1イルメテル)-1,3-ジオギンラン-4-イル]
メトギン]フエニル]-1-ピペラジニル]-N
-(5-メトギン-8-メテル-2-テアゾリジ

エリデン)ペンセンアミン;融点1886℃(化 シス~4~〔4~〔4~〔〔2~(2,4~ジク ロロフエニル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリ アプル・1 - イルメチル) - 1 , 8 - ジオキンラ ンー4~イル〕メトキシ〕フエニル〕~1~ピペ ク*Vニル* ] − N − (5-メトヰシ-8-メチル~ 2 - テアソリゼニリデン) ペンセンアミン:融点 127.6℃(化合物169); シス・4~〔4~〔4~〔〔2~〔2,4~シク ロロフエニル)~2-(1月~イミ ぎゾル・1-イルメテル)~1,3~Vオキソラン~4-イル〕 メトキシ〕フエニル〕 - 1 - ピペラジニル〕 - N ~〔5~メトキシ~8~(1~メナルプロピル) - 2 - チアソリシニリデン ] ペンセンアミン 1 -プタノール ( 1 : 1 ) ; 融点 8 & 1 ℃ ( 化合物 170);

シス-4-〔4-〔4-〔〔2-〔2-(2,4-ゼク ロロフエニル)-2-(1H-1,2,4-トリ アゾル-1-イルメテル)-1,3-ゼオキンラ ン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペ ラジニル]-N-(5-メトキシ-3-エテル-2-チアソリジニリデン)ペンゼンブミン: 酸点 1345℃(化合物171);

シス・4・〔4・〔4・〔〔2・〔2・4・4・シクロロフエニル〕・2・(1 H・1,2,4・トリアゾル・1・イルメテル〕・1,3・ジオキンラン・4・イル〕メトキン〕フエニル〕・1・ピペラシニル〕・N・〔5・メトキシ・8・〔1・メテルプロピル)・2・チアソリジニリデン〕ペンセンアミン;酸点1313℃(化合物172);シス・4・〔4・〔4・〔2・(2,4・シクロロフエニル)・2・(1 H・1,2,4・トリアゾル・1・イルメテル)・1,3・ジオキンラ

ン・4・イル〕メトキシ〕フエニル〕・1 - ピペ クレニル〕 - N - [5 - メトキシ - 3 - (1 - メ チルエテル) - 2 - チアソリジニリデン〕ペンセ ンアミン;融点1640℃(化合物173); 及び

シス~4~〔4~〔4~〔〔2~(2,4~シク ロロフエニル〕~2~(1 H~イミダソル~1~ イルメテル〕~1、3~シオキンラン~4~イル〕 メトキシ〕フエニル〕~1~ピペラシニル〕~N ~〔5~メトキシ~3~(1~メテルエチル)~ 2~チアソリシニリデン〕ペンセンアミン:融点 137.0℃(化合物174)。

# 寒 施 例 60

1 - プテル - 3 - (4 - (4 - ヒドロキ シフエニル) - 1 - ピペラシニル] フエニル] -2 , 4 - イミダソリジンジオン 4 1 部、シス - 2 - (4 - プロモフエニル) - 2 - (1 月 - 1 , 2

特開昭59-172486 (73)

A-トリアゾル-1-イルメテル)-1,8-ジ オキソラン・4・メタノールメダンスルホネート (エステル)65郎、炭酸カリウム60部、1~ プロペノール180部及び1,4-ジオキサン 2 5 部の混合物を 8 日間攪拌し且つ遺流させた。 反応混合物を水で希釈し、生成物をシクロロメタ ンで3回抽出した。合旅した有機層を水で洗浄し、 乾燥し、そして真空下で蒸発させた。残済をシリ カゲル上で、密離剤としてトリクロロメタン及び メタノール(98:1容盤部)の混合物を用いて、 カラムクロマトグラフィーによつて精製した。純 フラクションを捕集し、潜艇剤を蒸発させた。残 液を1~メケル・2・ペンタノンから結晶させた。 生成物をが別し、そして乾燥し、シス-[4-[4 - [ 4 ~ [ [ 2 ~ ( 4 ~ プロモフエニル ) ~ 2 ~ ' (12-1,2,4-トリアゾル-1-イルメチ ル ) ~ 1 . 8 ~ ビオキソラン ~ 4 ~ イル ] メトキ

ン】フエニル】-1-ピペタシニル】フエニル】 カルパミン酸プロピル1.7部(25多)を得た; 敏点2144℃(化合物175)。

また同様の方法で次のものを製造した:

シス・4・〔4・〔4・〔8・(2・4・ジク ロロフエニル)・2・(1 H・1,2・4・トリ アゾル・1・イルメテル)・1,3・ジオキンラ ン・4・イル〕メトキシ〕フエニル〕・1・ピペ ラジニル〕・N・(1・メテル・2・イミダンリ ジニリデン〉ペンセンアミン; 融点161.0℃ (化合物176);及び

(化合物177)。

突 热 例 61

フラクションを抽集し、格離剂を蒸発させた。致 液をアセトニトリル(活性炭)から結晶させ、シ ス-4-〔4-〔4-〔2-(2.4-ピクロ ロフエニル)-2-(1 H-1,2.4-トリア ゾル-1-イルメテル)-1.3-ピオギソラン -4-イル〕メトギン〕フエニル〕-1-ピペラ ピニル〕-N-(1,3-ピエチル-2-イミダ ゾリジニリデン)ペンセンアミン29部(61ぎ) を得た;融点917℃(化合物178)。

シス・4 - [ 4 - [ 4 - [ [ 2 - ( 2 , 4 - シク ロロフエニル ] - 2 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリ

また同様の方法で次のものを製造した:

アゾル・1~イルメテル)-1,8~ジオキソラ ン-4~イル〕メトキシ〕フエニル〕-1~ピペ ラジニル〕-N~(3-フエニル-2-オキサゾ リジニリデン)ペンセンアミン;融点1328℃

(化合物179);及び・

# 特閒昭59-172486 (74)

シス-4-[4-[4-[(2-(2,4-ジクロロフエニル)-8-(1ガ-イミダゾル-1-イルメチル)-1,3-ジオキソラン-4-イル]メトキシ]フエニル]-1-ピペラジニル]-N-(1,3-ジエチル-2-イミダゾリジニリデン)ペンセンブミン; 融点1780℃(化合物180)。

#### 突 婉 例 62

トリクロロメタン300部中のエタンジオイル ンクロライド 3.1 部の提拌された溶液に、トリク ロロメタン150部中のシス・バープチルーパー (4-[4-[(2-(2,4-ジクロロ フエニル)-2-(1月-1,2,4-トリアゾ ルー1-イルメチル)-1,3-ジオキンランー 4-イル)メトキシ]フエニル]-1-ピペラシ ニル]フエニル]ウレア 3.4 部の温溶液を摘下し た。振加終了装、金体を遺洗温度に加熱し、慢件

5 - イミダンリジントリオンミを輝くさるが)を 得た;酸点 1 5 0.4℃(化合物 1 8 1 )。

同様の方法に従い、適当な出発物質の当量を用 いて、また次のものを製造した:

化合物	Q	R¹	融点℃
182	CH	CH <sub>4</sub>	209.3
183	<b>N</b>	CH <sub>2</sub>	2088
184	N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	171.8
185	N	$n. C_3 H_7$	1524
186	N	i. C, Β,	1916
187	CH	•. C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2128
188	N	$i$ , $C_4$ $H_0$	1727

化合物	Q	R1	砂点℃
189	N	n. C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	1502
180	CH	$n.C_3H_7$	1987
191	N	$i$ . $C_3H_{11}$	1646
192	CH.	i. C. H.,	1 4 5.3
198	CH	t . C4 H.	2 0 6. 6
194	N	$C_2H_0$ ( $CH_3$ ) $CH$	159.7
195	CH	$n. C_0 H_{11}$	169.7
196	CB	C. H. (CH.) CH	1 3 7.0
197	CH	((C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	1 5 7.4

# 字 無 例 63

シス・N・〔4・〔4・〔4・〔2・〔2,4 ・レクロロフエニル)・2・〔1日・イミダゾル ・1・イルメチル)・1、3・シオキソラン・4 ・イルメトキシ〕フエニル〕・1・ピペラジニル〕 フエニル〕・N'・エテルウレア 6.5 部、N,N-

# 特爾昭59-172486 (75)

ジメナル・4 - ピリジンアミン Q.5 郎、ピリジン B O 部及び ジクロロメタン 6.5 部の攪拌された混 合物に崑乱でエタンジオイルジクロライドL57 郎を摘下した。添加終了後、攪拌を遺流温度で一 夜続けた。更にエタンジオイルジクロライド0.75 部を加え、全体を撹拌し且つ還流させた。反応混 合物を水600部に注いだ。有機層を分離した。 水相をジクロロメタンで抽出した。有機層を水で 洗浄し、乾燥し、炉過し、そじて蒸発させた。残 液を8~プロペノン中で撹拌した。沈殿物を沪別 し、炉液を蒸発させた。残液をシリカケル上で、 溶離剤としてトリクロロメタン及びメダノール (99:1容量部)の混合物を用いて、カラムク ロマトナラフィーによつて精製した。最初のフラ クションを捕染し、溶離剤を蒸発させた。残液を 4-メチル-2-ペンタノン中で攪拌した。生成 物を伊別し、真空下にて60℃で乾燥し、シスト

1 - [4 - [4 - [4 - [[8 - (2,4 - ジクロロフエニル] - 2 - (1 H - イミダンル・1 - イルメチル) - 1,8 - ジオギソラン・4 - イル]
メトキシ]フエニル] - 1 - ピペラジニル]フエニル] - 8 - エチル - 2,4,5 - イミダゾリジントリオン1.4部(195)を得た;酸点2125

C(化合物198)。

また同様の方法で次のものを製造した:
シス-1-[4-[4-[4-[2-(2-(2,4
- ジクロロフエニル) - 2-(1 H-イミダゾル
- 1-イルメテル) - 1,3-ジオキソラン・4
- イル]メトキシ]フエニル] - 1-ピペラジニ
ル]フエニル] - 3-(1-メテルエテル) - 2
,4,5-イミダゾリジントリオン;酸点218
℃(化合物199);及び
シス-1-プテル-3-[4-[4-[2

- (2,4-リクロロフエニル)-1-(18-

イミダゾル・1・イルメチル)・1,3・ジオキ ソラン・4・イル〕メトキシ〕フエニル〕・1・ ピペラシエル〕フエニル〕・2,4,5・イミダ ソリジントリオン;敵点1735℃(化合物 200)。

# 夹 施 例 6 4

\*被 6 0 部及び水 5 0 部の境拌された混合物に

シス・N - [4 - [4 - [4 - [2 - (2 , 4 - 2 ) - 2 - (1 ) - 1 , 2 , 4 - 2 ] - 1 , 2 , 4 - 1 , 2 , 4 - 1 , 3 - 2 , 4 - 1 , 3 - 2 , 4 - 1 , 3 - 2 , 4 - 1 , 3 - 2 , 4 - 2 , 4 - 1 , 3 - 2 , 4 - 2 , 4 - 1 , 3 - 2 , 4 -

特許出願人 グインセン・ファーマシューチカ・ナームローゼ・フェンノートシャップ (本語) 代 理 人 弁理士 小田島 平 吉 (数) (を)

```
第1頁の続き
     DInt. Cl.3
                        識別記号
                                     庁内整理番号
                                                      DInt. Cl.3
                                                                         識別記号
                                                                                      庁内整理番号
     A 61 K 31/535
                                                   (C 07 D 405/14
             31/54
                                                            233/00
     C 07 D 405/06
                                        7431-4C
                                                            239/00
            413/14
                                        7431-4C
                                                            317/00 )
             417/14
                                        7431-4C
                                                   (C 07 D 405/14
            487/04
                         105
                                        8115-4C
                                                            233/00
                         1 1 2
                                        8115-4C
                                                            239/00
    // C 07 C 103/44
                                        7375-4H
                                                            249/00
     C 07 D 233/36
                                        7133-4C
                                                            317/00 )
            233/72
                                        7133-4C
                                                   (C 07 D 405/14
            249/08
                                        7132-4C
                                                            233/00
            417/12
                                        7431-4C
                                                            317/00)
    (C 07 D 405/14
                                                   (C 07 D 405/14
            207/00
                                                            207/00
            249/00
                                        7132-4C
                                                            233/00
            317/00 )
                                                            317/00 )
    (C 07 D 405/14
                                                   (C 07 D 405/14
                                        7133-4C
            233/00
                                                            239/00
                                                                                        6970-4C
            235/00
                                                            249/00
            317/00 )
                                                            317/00 )
    (C 07 D 405/14
                                                   ( C 07 D 405/14
            233/00
                                                            241/00
                                                                                        6970 - 4 C
            249/00
                                                            249/00
            317/00 )
                                                            317/00 )
                                                                       識別記号
                                                                                     庁内整理番号
                                                    60Int. Cl.3
                                    广内整理番号
                      識別記号
   Mint. Cl.3
                                                   ( C 07 D 417/14
  ( C 07 D 405/14
                                                           233/00
                                      7132-4C
          249/00
                                                           279/00
          317/00 )
                                                           317/00 )
  ( C 07 D 405/06
                                                   ( C 07 D 417/14
                                      7133-4C
          233/00
                                                                                       7132-4C
                                                           249/00
           317/00 )
                                                            277/00
  ( C 07 D 405/06
                                                            317/00 )
                                      7132-4C
           249/00
                                                   ( C 07 D 417/14
           317/00 )
                                                           249/00
  ( C 07 D 413/14
                                                           279/00
                                      7133-4C
           233/00
                                                            317/00 )
           263/00
                                                   ( C 07 D 417/14
           317/00 )
                                                            249/00
  ( C 07 D 413/14
                                                            285/00
                                      7132-4C
           249/00
                                                            317/00 )
           263/00
                                                    優先権主張 ❷1984年1月9日 ❸米国(US)
           317/00 )
  ( C 07 D 413/14
                                                               @569122
           249/00
           265/00
                                                               レイモンド・エイ・ストツクブ
                                                  70発明者
           317/00 )
                                                               レツクス
  ( C 07 D 417/14
                                      7133 -4 C
                                                               ベルギー国ビー - 2340 - ビール
           233/00
           277/00
                                                                セ・ロデクルイスストラート13
           317/00 )
```

第1頁の続き ②発明者 レオ・ジェイ・ジェイ・バック

ベルギー国ビー - 2370 - アレン ドンク・プレクストラート92